

BEST AVAILABLE COPY

51457-2002100-10361

DELPHION



Log Out Work Files Saved Searches

RESEARCH PRODUCTS INSIDE DELPHION My Account Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Help

The Delphion Integrated View: INPADOC Record

Get Now: ☒ PDF | File History | Other choices Tools: Add to Work File:
View: Jump to: ☒ Email this to a friend

Title: CN1267089A: Single-point strobed micro electromagnetic units array chip or electromagnetic biologic chip and application thereof

Derwent Title: Electromagnetic biochip useful for actively controlling chemical and biochemical reactions e.g. in DNA hybridization studies or drug screening, has an array of individually addressable micro-electromagnetic units [Derwent Record]

Country: CN China
Kind: A Unexamined APPLIC. open to Public inspection i
Inventor: YUXIANG ZHOU; China
LITIAN LIU; China
KEN CHEN; China

Assignee: QINGHUA UNIV. China
News, Profiles, Stocks and More about this company

Published / Filed: 2000-09-20 / 1999-09-16

Application Number: CN1999000120320

IPC Code: IPC-7: H01L 27/00; G01N 33/53; C12Q 1/00;

ECCLA Code: B01J19/00C; B01L3/00C6D; B01L3/00C6M;

Priority Number: 1999-09-16 CN1999000120320
1999-03-15 CN1999000104113

Abstract: A single-point strobed micro electromagnetic unit array chip; an electromagnetic biologic chip and their application in directionally manipulating the particles and micro structural bodies of biomolecularae and chemical reagent are disclosed. Said electromagnetic biologic chip includes single-point strobed micro



High Resolution

unit chips. Its surface has ligand molecular fixed to it. The biologic molecule can be directionally manipulated, synthesized, or released by controlling the electromagnetic field of each unit in array to increase the sensitivity of biochemical or chemical analysis, shorten analysis period, decrease the damage to biological molecule and improve reproducibility of analysis result.

INPADOC

None

Get Now: Family Legal Status Report

Legal Status:

Designated

Country:

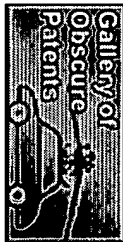
AL AM AP AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CU CZ DE DK EA EE EP ES FI GB GD GE GH GM
HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC

Family:

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	WO0054882C1	2001-02-22	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	WO0054882A1	2000-09-21	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	US20040077105A1	2004-04-22	2003-12-01	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips in horizontal configurations
<input checked="" type="checkbox"/>	US20020022276A1	2002-02-21	2001-09-18	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips
<input checked="" type="checkbox"/>	US6858439	2005-02-22	2000-10-10	Compositions and methods for separation of moieties on chips
<input checked="" type="checkbox"/>	US6806050	2004-10-19	2001-09-18	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips
<input checked="" type="checkbox"/>	US6716642	2004-04-06	2000-10-10	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips in horizontal configurations
	US6355491B1	2002-03-12		
<input checked="" type="checkbox"/>	US6355491	2002-03-12	1999-09-17	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips
<input checked="" type="checkbox"/>	TW0496775B	2002-08-01	2000-09-13	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips
<input checked="" type="checkbox"/>	JP2003521674T2	2003-07-15	1999-09-17	
<input checked="" type="checkbox"/>	IL0145459A1	2005-07-25	1999-09-17	INDIVIDUAL ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	IL0145459A0	2002-12-01	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	HK1031042A1	2005-08-19	2001-03-17	Electromagnetic chips and electromagnetic biochipshaving arrays of individually addressable micro-e lectromagnetic units as well as its application.
<input checked="" type="checkbox"/>	EP1207959A1	2002-05-29	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
				Single-point strobed micro electromagnetic units array chip or

<input checked="" type="checkbox"/>	CN1267089A	2000-09-20	1999-09-16	electromagnetic biologic chip and application thereof
<input checked="" type="checkbox"/>	CN1185492C	2005-01-19	1999-09-16	Single-point strobed micro electromagnetic units array chip or electromagnetic biologic chip and application thereof
<input checked="" type="checkbox"/>	CA2367698C	2005-06-28	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	CA2367698AA	2000-09-21	1999-09-17	INDIVIDUALLY ADDRESSABLE MICRO-ELECTROMAGNETIC UNIT ARRAY CHIPS
<input checked="" type="checkbox"/>	AU6045799A1	2000-10-04	1999-09-17	Individually addressable micro-electromagnetic unit array chips
20 family members shown above				

Other Abstract Info: None



Nominate this for the Gallery...



Copyright © 1997-2006 The Thomson Corporation
Subscriptions | Web Seminars | Privacy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | Help

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

H01L 27/00

G01N 33/53 C12Q 1/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99120320.8

[43]公开日 2000年9月20日

[11]公开号 CN 1267089A

[22]申请日 1999.9.16 [21]申请号 99120320.8

[30]优先权

[32]1999.3.15 [33]CN [31]99104113.5

[71]申请人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区清华园

[72]发明人 周玉祥 刘理天 陈 愚 陈德朴

王 佳 刘泽文 谭智敏 许俊泉

朱小山 贺学忠 谢文章 李志明

刘秀梅

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

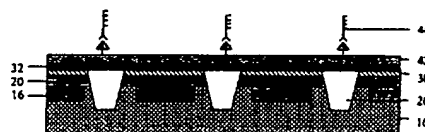
代理人 韩 宏

权利要求书 7 页 说明书 24 页 附图页数 12 页

[54]发明名称 可单点选通式微电磁单元阵列芯片、电磁生物芯片及应用

[57]摘要

本发明示出了可单点选通式微电磁单元阵列芯片和电磁生物芯片以及利用这些芯片定向操纵生物分子和化学试剂等微粒和微构体的方法。电磁生物芯片包括具有可单点选通式微电磁单元的芯片,表面固定有配基分子。通过控制阵列中每个单元的电磁场并使用经磁性修饰的生物分子,可以定向操纵、合成和释放生物分子,提高生化分析或化学分析的灵敏度并减少分析时间。这类芯片的另一优点是可减少对生物分子的损害并提高分析结果的可重复性。

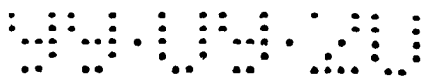


ISSN 1000-8427 4



权 利 要 求 书

- 1、一种具有可单点选通式微电磁单元 (11) 的电磁芯片, 包括:
基片 (16);
位于基片 (16) 上的多个微电磁单元 (11), 通过施加电流可以使每一个单元产生磁场;
用于选通多个单元中的任一单元以在其中产生磁场的装置。
- 2、根据权利要求 1 的电磁芯片, 其中每个微电磁单元包括:
设置在基片 (16) 上的一个磁芯 (26);
用于环绕磁芯 (26) 传导电流的装置。
- 3、根据权利要求 2 的电磁芯片, 其中用于环绕磁芯传导电流的装置包括:
环绕磁芯的单圈或多圈电导线;
用于向这些导线施加电流的电流源。
- 4、根据权利要求 3 的电磁芯片, 其中环绕磁芯的电导线形状可以是圆形、方形、椭圆形、三角形, 螺旋形和直角螺旋形。
- 5、根据权利要求 3 的电磁芯片, 其中从电流源传来的电流的大小和方向是可变的。
- 6、根据权利要求 2 的电磁芯片, 其中磁芯是由铁磁材料或铁氧体材料沉积于基片表面而形成的。
- 7、根据权利要求 1 的电磁芯片, 其中微电磁单元按规则的有序重复图案排列在基片表面, 相邻单元间距相等。
- 8、根据权利要求 1 的电磁芯片, 其中微电磁单元的尺寸在 0.1 微米到 1 厘米之间。
- 9、根据权利要求 1 的电磁芯片, 其中选通任一个微电磁单元的装置包括:
连接在电流源和每个微电磁单元之间的开关, 该开关可以通过机械的或电的方式来控制开/关状态并由此对微电磁单元的选通情况加以控制。
- 10、一个具有可单点选通式微电磁单元 (11) 的电磁生物芯片, 包括:
基片 (16);
位于基片 (16) 上的多个微电磁单元 (11), 通过施加电流可以使每一个单



元产生磁场；

用于选通多个单元中的任一单元以在其中产生磁场的装置；

涂覆在芯片表面的用于固定配基分子的功能层。

- 11、根据权利要求 10 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的用于固定配基分子的功能层可以是亲水单分子层，具有功能团的亲水单分子层，疏水单分子层，具有功能团的疏水单分子层，亲水薄膜，具有功能团的亲水薄膜，疏水薄膜，具有功能团的疏水薄膜，亲水凝胶层，具有功能团的亲水凝胶层，疏水凝胶层，具有功能团的疏水凝胶层，非致密材料，具有功能团的非致密材料，致密材料以及具有功能团的致密材料。
- 12、根据权利要求 11 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的功能团可以是醛基，碳二亚胺，琥珀酰亚胺酯，抗体，受体或外源凝集素。
- 13、一个具有可单点选通式微电磁单元的电磁生物芯片，包括：
基片（16）；
位于基片（16）上的多个微电磁单元（11），通过施加电流可以使每一个单元产生磁场；
用于选通多个单元中的任一单元以在其中产生磁场的装置；
覆盖在芯片表面的功能层；
固定于功能层上的配基分子。
- 14、根据权利要求 13 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的配基分子可以是一段寡聚核苷酸，一段 DNA，一段 RNA，蛋白，抗体，受体或细胞。
- 15、一种含有可单点选通式微电磁单元阵列的电磁芯片，包括：
基片（16）；
设置在基片（16）中的以行和列排列的坑状阵列（22），每个坑中包含一个铁芯（26）；
第一层导线（18），该第一层导线分别位于各列铁芯之间；
与第一层导线（18）绝缘的第二层导线（30），该第二层导线（30）位于各行铁芯之间与该第一层导线垂直。
- 16、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，第一层绝缘材料将第一层导线与第二层导线分开。

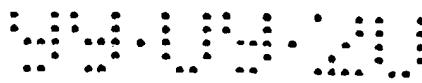


- 17、根据权利要求 16 的电磁芯片，其中该第一层绝缘层的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、陶瓷、光刻胶、橡胶等材料中的任意一种。
- 18、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，第二层绝缘材料沉积在第二层导线的表面和铁芯的表面之上。
- 19、根据权利要求 18 的电磁芯片，其中该第二层绝缘层的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、陶瓷、光刻胶、橡胶等材料中的任意一种。
- 20、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，还包括另外一层导线，该层导线位于各列铁芯之间并且与其他导线层绝缘。
- 21、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，还包括另外一层导线，该层导线位于各行铁芯之间并且与其他导线层绝缘。
- 22、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，基片的材料可以是硅、玻璃、陶瓷、氧化硅或塑料中的任意一种。
- 23、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，导线的材料可以是铝、金、银、锡、铜、白金、钯、碳或半导体等材料中的任意一种。
- 24、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，还包括一层用于固定配基分子的功能层，从而形成一种电磁生物芯片。
- 25、根据权利要求 24 的电磁生物芯片，其特征在于，所述的用于固定配基分子的功能层可以是亲水单分子层，具有功能团的亲水单分子层，疏水单分子层，具有功能团的疏水单分子层，亲水薄膜，具有功能团的亲水薄膜，疏水薄膜，具有功能团的疏水薄膜，亲水凝胶层，具有功能团的亲水凝胶层，疏水凝胶层，具有功能团的疏水凝胶层，非致密材料，具有功能团的非致密材料，致密材料以及具有功能团的致密材料。
- 26、根据权利要求 25 的电磁生物芯片，其特征在于，功能团可以是乙醛、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、抗体、受体或外源凝集素。
- 27、根据权利要求 15 的电磁芯片，其特征在于，还包括一个使液体与阵列接触的流体池。
- 28、一种含有可单点选通式微电磁单元阵列的电磁芯片，包括：
基片 (16)；
设置在基片 (16) 中的以行和列排列的坑状阵列 (22)，每个坑中包含一个



铁芯 (26); 以及第一层导线 (30), 该第一层导线中的每一条导线围绕一个铁芯至少延伸 90° 。

- 29、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 还包含另一层导线, 该组导线中的每一条导线围绕一个铁芯至少延伸 90° , 并且通过一层绝缘层与该第一组导线绝缘, 再由一个在垂直方向穿透绝缘层的导线连接该第一层导线和该另一层导线。
- 30、根据权利要求 29 的电磁芯片, 其特征在于, 第一层绝缘材料将第一层导线与另一层导线绝缘。
- 31、根据权利要求 30 的电磁芯片, 其特征在于, 该第一层绝缘层的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、陶瓷、光刻胶、橡胶等材料中的任意一种。
- 32、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 第二层绝缘材料沉积在阵列的表面之上。
- 33、根据权利要求 32 的电磁芯片, 其特征在于, 该第二层绝缘层的材料可以是氧化硅、氮化硅、塑料、玻璃、陶瓷、光刻胶、橡胶等材料中的任意一种。
- 34、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 还包括一层用于固定配基分子的功能层。
- 35、根据权利要求 34 的电磁芯片, 其特征在于, 所述的用于固定配基分子的功能层可以是亲水单分子层, 具有功能团的亲水单分子层, 疏水单分子层, 具有功能团的疏水单分子层, 亲水薄膜, 具有功能团的亲水薄膜, 疏水薄膜, 具有功能团的疏水薄膜, 亲水凝胶层, 具有功能团的亲水凝胶层, 疏水凝胶层, 具有功能团的疏水凝胶层, 非致密材料, 具有功能团的非致密材料, 致密材料以及具有功能团的致密材料。
- 36、根据权利要求 35 的电磁芯片, 其特征在于, 功能团可以是乙醛、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、抗体、受体或外源凝集素。
- 37、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 基片的材料可以是硅、玻璃、陶瓷、氧化硅或塑料等材料中的任意一种。
- 38、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 导线材料可以是铝、金、银、锡、铜、白金、钯、碳或半导体等材料中的任意一种。
- 39、根据权利要求 28 的电磁芯片, 其特征在于, 还包括一个使液体与阵列接触



的流体池。

40、一种操纵磁珠的方法，包括：

提供一种电磁芯片，该芯片含有多个可单点选通的微电磁单元；

将磁珠放置在芯片表面上；

改变加在每一个微电磁单元上的电流以改变芯片表面上的磁场分布，从而改变加在磁珠上的磁力并影响磁珠的位置、速度和其他运动学性质。

41、根据权利要求 40 的方法，其特征在于，引入的磁珠是悬浮在空气或液体中。

42、一种操纵磁性修饰的生物分子/微珠的方法，包括：

提供一种电磁生物芯片，该芯片含有多个可单点选通式微电磁单元并且在芯片表面含有功能层；

将磁性修饰的生物分子/微珠放置在芯片表面上；

改变加在每一个微电磁单元上的电流以改变芯片表面上的磁场分布，从而改变加在磁性修饰的生物分子/微珠上的磁力来操纵和控制生物分子/微珠的局部富集。

43、根据权利要求 42 的方法，其特征在于，磁性修饰的生物分子/微珠包括连接到磁性物质上的生物分子/微珠。

44、根据权利要求 43 的方法，其特征在于，生物分子/微珠与磁性物质的连接是通过连接分子、共价键或生物亲合作用来完成的。

45、根据权利要求 42 的方法，其特征在于，生物分子/微珠是 DNA 分子、cDNA 片段、蛋白质分子或细胞微粒。

46、一种使配基与靶样分子定向反应的方法，包括以下步骤：

提供一种含有多个单点可选通式微电磁铁芯的单元；

在该磁芯上形成一层用于固定配基分子的功能层；

修饰配基分子从而使配基分子可以通过磁场来定位；

在功能层上沉积一种含有修饰过的配基分子的溶液；

选通磁芯形成磁场，磁场将配基分子定位在预先确定的位置上，定位后配基分子固定在功能层上，从而产生固定化配基分子的图案；

修饰靶样分子，使靶样分子可以通过磁场来定位；

在固定化配基分子的图案上沉积一种包含修饰过的靶样分子的溶液；



选通磁芯形成磁场，磁场将该修饰过的靶样分子定位在与预先确定的固定化配基分子邻近的位置上，使预先确定的靶样分子和预先确定的配基分子发生反应。

- 47、根据权利要求 46 的方法，其特征在于，还包括检测预先确定的靶样分子和配基分子之间的反应的步骤。
- 48、根据权利要求 47 的方法，其特征在于，所述检测反应的步骤包括光学检测。
- 49、根据权利要求 46 的方法，其特征在于，所述的用于固定配基分子的功能层可以是亲水单分子层，具有功能团的亲水单分子层，疏水单分子层，具有功能团的疏水单分子层，亲水薄膜，具有功能团的亲水薄膜，疏水薄膜，具有功能团的疏水薄膜，亲水凝胶层，具有功能团的亲水凝胶层，疏水凝胶层，具有功能团的疏水凝胶层，非致密材料，具有功能团的非致密材料，致密材料以及具有功能团的致密材料。
- 50、根据权利要求 49 的方法，其特征在于，功能团可以是乙醛、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、抗体、受体或外源凝集素。
- 51、根据权利要求 46 的方法，其特征在于，修饰配基分子的步骤包括将配基分子与磁性物质相连接。
- 52、根据权利要求 51 的方法，其中是通过一种可切割连接臂来连接配基分子与磁性物质。
- 53、根据权利要求 52 的方法，其中所述可切割臂是光可切割连接臂、热切连接臂、酶切连接臂或可用其他化学试剂切割的连接臂。
- 54、根据权利要求 51 的方法，其中是通过共价键或生物亲合作用来连接配基分子和磁性物质。
- 55、根据权利要求 54 的方法，其中所述生物亲合可以是抗体-抗原亲合，外源凝集素-抗凝素亲合或受体-配基亲合。
- 56、根据权利要求 46 的方法，其中对靶样分子的磁性修饰包括将靶样分子与磁性物质相连接。
- 57、根据权利要求 56 的方法，其中是通过一个可切割连接臂将靶样分子和磁性物质相连接。
- 58、根据权利要求 57 的方法，其中的可切割臂是光可切割连接臂、热切割连接



臂、酶切割连接臂或可用其他化学试剂切割的连接臂。

- 59、根据权利要求 56 的方法，其中是通过共价键或生物亲合作用来连接靶样分子和磁性物质。
- 60、根据权利要求 59 的方法，其中所述生物亲合可以是抗体-抗原亲合，外源凝集素-抗凝素亲合或受体-配基亲合。
- 61、根据权利要求 46 的方法，其中是通过切割可切割臂来分离与靶样分子或配基分子相连的磁性物质。
- 62、根据权利要求 61 的方法，其中是通过在芯片上外加磁场或用流体冲洗的方式来去除已割离的磁性物质。
- 63、根据权利要求 46 的方法，其中对配基分子的修饰是将配基分子溶液和磁性物质混合在一起，通过快速冷冻使其形成磁性物质和配基分子混合的固态磁性微颗粒。
- 64、根据权利要求 63 的方法，还包括用磁性分配头往各单元分发小固体磁颗粒的步骤。
- 65、根据权利要求 46 的方法，其中所述配基和靶样分子可以是生物分子，化学分子或药物分子。
- 66、根据权利要求 46 的方法，其中所述配基和靶样分子可以是核酸分子。
- 67、根据权利要求 46 的方法，其中所述配基和靶样分子可以是抗体和抗原。

说明书

可单点选通式微电磁单元阵列芯片、电磁生物芯片及应用

本发明涉及一种新型可单点选通式微电磁单元阵列芯片和电磁生物芯片。利用本发明的装置，通过控制芯片表面各微区电磁场的开通、大小以及关断便可达到操纵经过磁性材料修饰后的生物分子（DNA、蛋白质、细胞等）或连接有顺磁性微粒的微型装置或结构的目的，以实现微型化、高速度、高通量的生化分析检测和临床诊断。此外，本发明还涉及利用上述电磁生物芯片对生物分子、化学分子和微粒结构进行定向操纵的方法，以及由此而涉及的生化反应控制过程和检测手段。

生物芯片技术是最近几年在生命科学研究领域崭露头角的一项新技术，它拥有广泛的应用价值，如 DNA 的突变检测、DNA 测序、基因表达、药物筛选和疾病诊断等研究。它主要通过利用半导体工业中的微电子和微加工技术或其他具有相似效果的技术，将现有的离散式生物化学分析系统集成（integrate）并缩微（shrink）到以芯片为基础的装置中。最近的科学文献介绍了许多这类装置的应用。

通过下列文章，可以看到生物芯片的广泛用途。“Rapid determination of single base mismatch mutation in DNA hybrids by direct electric field control”，Sosnowski, R. G. 等（Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 94: 1119-1123, 1997），“Large-scale identification, mapping and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome”，Wang, D. G. 等（Science, 280: 1077-1082, 1998）介绍了生物芯片在点突变检测上的应用；“Accurate sequencing by hybridization for DNA diagnostics and individual genomics”，Dumanac, S. 等（Nature Biotechnology, 16: 54-58, 1998），“Quantitative phenotypic analysis of yeast mutants using a highly parallel molecular bar-coding strategy”，Shoemaker, D.



D. 等(Nature Genetics, 14: 450-456, 1996), 以及 “Accessing genetic information with high density DNA arrays.” , Chee, M. 等 (Science, 274: 610-614, 1996) 介绍了生物芯片技术在 DNA 测序方面的应用; 生物芯片在基因表达监控上的应用可在下列文章中看到: “Genome-wide expression monitoring in *Saccharomyces cerevisiae*.” , Wodicka, L. 等 (Nature Biotechnology, 15: 1359-1367, 1997) , “Genomics and human disease- variations on variation.” , Brown, P. O., Hartwell, L., “Towards *Arabidopsis* genome analysis : monitoring expression profiles of 1400 genes using cDNA microarrays.” , Ruan, Y. 等 (The Plant Journal 15: 821-833, 1998); “Selecting effective antisense reagents on combinatorial oligonucleotide arrays.” , Milner, N. 等 (Nature Biotechnology, 15:537-541, 1997) , “Drug target validation and identification of secondary drug target effects using DNA microarray.” , Marton, M. J. 等 (Nature Medicine, 4: 1293-1301, 1998) 介绍了生物芯片在药物筛选方面的应用。“Cystic fibrosis mutation detection by hybridization to light-generated DNA probe arrays.” , Cronin, M. T. 等 (Human Mutation, 7: 244-255, 1996) , “Polypyrrole DNA chip on a silicon device: Example of hepatitis C virus genotyping.” , Livache, T. 等 (Analytical Biochemistry. 255: 188-194, 1998) 介绍了生物芯片在临床诊断中的应用。由上可以看到生物芯片的广泛应用。

许多芯片把生物分子(如寡核苷酸、cDNA 及抗体)固定在它的表面。制作这种芯片有许多方法。例如: Affymetrix 公司开发出的光引导原位合成法, 是利用光学光刻法与光化学合成法相结合所派生出来的一种在芯片上定点合成生物分子的方法。Incyte Pharmaceutical 公司所采用的化学喷射法, 是将预先合成好的寡核苷酸探针定点喷射到基片上的指定地点来制作生物芯片的。Stanford 大学所使用的接触式压印法, 是利用高速精密机械手让移液头与基片接触而将 cDNA 探针定点压印到基片上的。位于西雅图的 Washington 大学则是通过使用四只分别装有 A, T, G, C 四种核苷的压电喷头在基片上按需喷射、并行合成而得到寡核苷酸探针的。Hyseq 公司已经开发出用于基因组测序的被动式薄膜装置。



生物芯片大致可以分成两类：主动式芯片和被动式芯片。被动式生物芯片是指芯片上所进行的生化反应是依靠样品分子的扩散运动而被动实现的。而在主动式生物芯片中，反应物通过外界作用力主动移动并富集，因此反应不仅与样品的扩散运动有关，而且还与其他人为施加的作用力紧密相关。目前大部分芯片，例如 Affymetrix 公司开发的基于寡聚核苷酸的 DNA 芯片以及 Incyte Pharmaceutical 公司开发的基于 cDNA 的生物芯片，都属于被动式芯片。主动式和被动式芯片在结构上有一定的相似之处：它们都应用了固定在芯片表面上的不同配基(ligand)或配基分子阵列。这里，配基(ligand)或配基分子指的是能与其他分子反应的生物/化学分子。例如，配基可以是一段单链 DNA，它可以和其互补的核酸单链进行杂交；配基也可以是一个抗体分子，它可以和相应的抗原分子发生特异结合；配基还可以是一个微粒，在它的表面有许多分子可以与其他分子进行反应。通过加入标记分子，例如荧光色素分子，可以对配基和其他分子之间的反应进行监控和定量检测。这样，固定在生物芯片表面的不同配基阵列可以进行多种反应物分子的反应并对这些反应进行监测。

目前，许多被动式生物芯片没有充分利用微加工和微电子技术中的工艺和方法。因此被动式生物芯片很难实现从样品制备到结果检测的生物分析系统集成化及微型化。另外，被动式生物芯片还有许多其他的缺点，这其中包括：分析灵敏度低、反应时间长、无法对构成生物芯片的单个位点（或称单元）进行温度、压力、电场的控制以及难以对分子的局部浓度进行控制。

另一方面，通过对分子施加外力如微流体操纵或电操纵的方法，靠主动式芯片便能完成分子操纵、相互作用、杂交和分离检测（如 PCR 和毛细管电泳）等多种功能。但是，目前许多这类芯片还不具有高通量的使用能力。Nanogen 公司研究的电子生物芯片通过微电极产生的电场可以操纵和控制生物分子，相对于被动式芯片这种电子芯片的反应速度和检测灵敏度有了重大的提高（参见美国专利 U.S. Patent Nos. 5,605,622, 5,632,957, 5,849,486）。但是，为了利用电场在悬浮液/溶液中有效地移动生物分子，溶液的电导率必须很低。这极大地限制了在生化分析中对缓冲液的选择。在低离子强度的条件下，许多酶及其他



的生物分子会变性，并有可能在芯片表面发生非特异性的结合。

本发明的一个目的是提供一种可单点选通式微电磁单元阵列芯片。其用来以磁性方法对生物分子、化学分子等进行定向操作。

本发明的另一个目的是克服现有生物芯片的缺点，提供一种新型可单点选通式电磁生物芯片，该装置的特征在于其内含有可单点选通式微电磁单元阵列芯片，该芯片可以通过控制阵列中各单元电磁场的开通、关断并结合生物分子的磁性修饰以达到对生物分子的定向操作和定向释放，从而使生化分析灵敏度高、反应时间短，并且使生物分子不受损害、同时还具有可供反应选择的缓冲溶液范围宽、分析结果复现性好等优点。

本发明的再一个目的是提供一种对生物分子、化学分子或药物分子等进行定向操纵的方法。

本发明提供了一种新型主动式的生物芯片，芯片表面由多个可单点选通的磁性单元排成阵列，由这些磁性单元所产生的磁力被用来控制和操纵经磁性修饰过的分子和微粒并促进芯片上的分子反应。磁场力已被广泛用于生物的、生化的和生物学中的各种应用。例如，利用磁场进行细胞分检就是其中之一，是通过抗体修饰后的磁性微粒与种类特定的细胞进行选择性的结合而完成操作要求的。在抗体与细胞完成特异性结合后，利用磁珠就能有选择地将细胞与磁性微粒的结合体从细胞混合物中取出（参见 Miltenyi, S. 等 “High gradient magnetic cell-separation with MACS.” *Cytometry* 11:231-236, 1990）。还有其他例子，如美国专利第 5,439,586 号描述了一个在流体中将磁标记后的微粒从非磁性微粒中分离出来的磁性筛，第 5,655,665 号揭示了一个通过微加工制作的用于微流体磁分离的磁性微粒分离器。

本发明揭示了包括可单点选通的微电磁单元阵列的电磁芯片。阵列是指多个微电磁单元。一个电磁芯片上可以有一个或多个微电磁单元阵列。每个单元



通上电流后能够感应出磁场。因为具有单点可选通能力，根据磁场强度和方向，通过控制选定单元中电流的有无及大小，便可对每个单元的磁场作通断控制及强度调节。改变芯片表面的磁场便可操纵磁性微粒或经磁性修饰后的生物分子或微粒（实施例部分详细描述了生物分子或微粒的磁性修饰方法）。磁性微粒或分子会在磁场力的作用下被引导到芯片表面的预定位置。在芯片表面作化学修饰可以形成一用于固定配基的功能层，这样在配基分子和磁引导的分子或微粒间就会发生亲和作用或通过特定的生物/化学反应（实施例部分详细描述了功能层部分）。磁引导和操纵改变了反应物局部浓度从而增加了不同生化 and 化学反应的速率，从而达到提高分析灵敏度的目的。因为离子强度及缓冲液特性对磁场影响甚微，甚至没有作用，这样就可以选择最有利于生化反应的缓冲液。而且，不存在会导致电化学反应而产生使分析或反应复杂化的强电场的不良影响。

在对基底材料上加工制作的微电磁单元通以电流时，各单元会产生出独立的磁场。一个例子就是在铁磁体或铁芯上用导电材料绕一个环并通过电子开关连接到一电流源上。这个环可以是圆、椭圆、方形、三角形或其他任意形状，唯一的前提是要能够形成围绕铁磁体流动的电流。如果环是单匝的，它应该是闭合或接近闭合的。环也可以是围绕铁磁体的许多匝圈。这些圈可以被加工在微结构的同一层中也可以是另一种情况即每一圈代表结构中的一个独立层。电导体可以是沉积形成的电导线——如经电镀，溅射或沉积形成的金属结构，同时电导体也可以通过对半导体层进行选择性地掺杂而形成。微电磁单元阵列可以排列成类似微电子器件中通常所具有的行列结构。行和列可以相互垂直，也可以设置成其他角度（如 80 度）。

芯片中的各个微电磁单元形状和尺寸可以是统一的，也可以各不相同。单元的特征尺寸可以从不到 1 微米到大于 1 厘米。特征尺寸，对一个圆环形单元是指其直径，对一个方形单元是指其边长。通常，当存在大量的配基分子时就需要有大尺寸的单元。单元可以排成规则重复的形式（如矩形方阵），也可以排成不规则的或随机的形式。



单个微电磁单元可以被单独选通，这样随时都可以做到只让一个单元通以电流以产生局部磁场，或让许多单元同时通以电流，以产生复杂程度各异的磁场。选通一个微电磁单元的意思就是给该单元通以电流、在其附近产生磁场。电流的幅值和方向可以调整以产生足够的磁感应强度去吸引和移动磁性微粒或经磁性修饰的分子。没有被选通的单元可能会有两种状况存在，一种是处于完全“关断”（即零磁场）的情况，另一种是指这些单元无法产生足够大的磁场去吸引或移动磁性微粒。

有许多方法可以选通单个单元。例如，对于由一圈导体构成的单元，导体的一端连接到电流源（用电开关的方式），另一端连接到电流的吸收部分，这样电流就会从环中流过。另一个例子，阵列中的单元可以通过将行连接到电流源（用开关的方式）而列连接到电流吸收部分（用开关的方式）来加以选通。这样就可以激励位于行列交叉部分的单元。

本发明进一步揭示了在电磁芯片上操纵磁珠的方法。磁性微粒可以悬浮于某种流体（水溶液的或非水溶液的）中或者在空气中，甚至在真空中。当一个微电磁单元被通以电流时，单元附近的磁性微粒会受到磁力的作用，被吸附到该单元的表面。即在磁性微粒悬浮液布满整个芯片时，选通一个单元只会影响与该单元直接相邻的磁性微粒。但是若通过有序地给各单元通电，就有可能移动聚集在整个芯片上所有悬浮着的磁性微粒。这样的协同运动称作“操纵”，这种操纵可以通过按预定顺序打开或关断单元来加以控制。磁珠的操纵也包括通过改变加在微电磁单元上的电流方向而改变磁场分布及作用在磁性微粒上的力，达到改变和控制磁性微粒的位置，速度及其他运动特征的目的。根据不同的使用要求，可以让所有的或者是部分的单元同步通电。当然也可对微电磁单元逐一通电。

本发明中的磁性微粒或材料的尺寸可以在纳米到微米甚至毫米之间。磁性微粒的制备可以使用不同的材料和不同的处理方法，只要本发明中所描述的芯片产生的磁场能够在磁性微粒中感应出足够的磁偶极矩。



本发明进一步揭示了利用电磁芯片操纵生物分子/生物微粒，化学试剂分子，药物分子或者其他形式的分子、微粒的方法。一般而言，电磁芯片可以用于操纵任何磁性微粒。为了控制和处理非磁性微粒/分子，需要对它们进行磁性修饰。例如，分子可以通过共价连接或者物理吸附联接到磁性微粒表面。这些生物分子可以是蛋白质（如抗体、抗原、受体），核酸（如单链 DNA 或 RNA）或者其他分子，如脂类和碳水化合物。对电磁芯片表面可以作修饰，以便于固定能与磁珠表面分子相互作用的配基分子。在磁场力作用下磁性微粒在已固定有合适配基分子的特定位置上聚集便可促使，它们之间发生相互作用。

在溶液中当分子扩散并碰撞时，两种分子（如抗体+抗原，特定的 DNA 探针与其互补的单链靶样分子 DNA）会相接或反应。反应的效率和速度取决于参与反应的分子局部浓度以及它们之间碰撞的动能。在许多由生物芯片构建的系统中，通常是一种分子固定在芯片表面，而另一种分子则位于芯片表面上方的溶液中。当在溶液中被扩散的分子与固定化的分子相遇时，反应才会发生。在一定的时间内，溶液中只有很小比例的分子真正地通过扩散相遇。这样，反应的速度慢、效率低，严重限制了芯片上生物/化学分析的灵敏度、效率和速度。在本发明的电磁芯片中，溶液中的分子被磁力“主动地”牵引与固定在芯片表面的分子接触。这样一来反应的速度、效率和灵敏度都获得了提高。

对于用超顺磁材料制成的典型磁珠，当它与磁场 \vec{B} 作用时，会在磁珠中感应出磁偶极 $\vec{\mu}$ 。

$$\begin{aligned}\mu &= V_p(\chi_p - \chi_m) \frac{B}{\mu_m} \\ &= V_p(\chi_p - \chi_m) \vec{H}_m\end{aligned}\quad (1)$$

式中 V_p 为磁珠体积， χ_p 和 χ_m 分别为磁珠及周围介质的极化率， μ_m 是介质的磁导率， \vec{H}_m 为磁场强度。如下式所示，作用于磁性微粒的磁场力 $\vec{F}_{magnetic}$ 取决于磁偶极子的极化率和磁场梯度：

$$\vec{F}_{magnetic} = -0.5V_p(\chi_p - \chi_m)\vec{H}_m \bullet \nabla \vec{B}_m, \quad (2)$$



式中符号“ \cdot ”和“ ∇ ”分别代表点积和梯度运算。在磁力和粘性阻力作用下平衡时的磁珠速度为

$$v_{\text{particle}} = \frac{\bar{F}_{\text{magnetic}}}{6\pi r \eta_m} \quad (3)$$

式中 r 为磁珠直径， η_m 为周围介质的粘性系数。这样，为了获得足够大的磁操纵力，须考虑以下因素：

- (1) 微粒的极化率须尽可能大；
- (2) 磁场强度须尽可能大；
- (3) 磁场梯度须尽可能大。

根据本发明的一个实例，一种可单点选通式微电磁单元构成的行-列阵列芯片，包括：基片、设置在基片中的坑状阵列、设置在每个坑中的铁芯、设置在基片中的第一层导线，该第一层导线位于各列铁芯之间、设置在基片表面上覆盖第一层导线的第一绝缘层、设置在第一绝缘层表面上的第二层导线，该第二层导线位于各行铁芯之间并与第一层导线垂直以及位于芯片顶部覆盖铁芯阵列和第二层导线的第二绝缘层。

本发明的另一实例中所讲述的电磁生物芯片包括一可单点选通式微电磁单元阵列芯片。此芯片包括：基片、设置在基片中的坑状阵列、设置在每个坑中的铁芯、设置在基片中的第一层导线，该第一层导线位于各列铁芯之间、设置在基片表面上覆盖第一层导线的第一绝缘层、设置在第一绝缘层表面上的第二层导线，该第二层导线位于各行铁芯之间并与第一层导线垂直以及位于芯片顶部覆盖铁芯阵列和第二层导线的第二绝缘层；形成于芯片绝缘层表面的用于固定配基分子的亲合薄层（或功能层），以及通过磁场操作或其他方法结合至固定配基分子薄层上的配基。

功能层用于固定配基分子。例如，功能层可以是如下薄层（但不限于此）：单分子层、膜层、胶层、非致密或致密的材料层。功能层也可以是粘附在生物



芯片表面上的一层附属层（在上述例子中，相当于第二层绝缘层）。另外，功能层也可以通过直接对生物芯片表面分子进行化学修饰而形成。在上述例子中，第二层绝缘层的表面可以通过化学修饰以带上可以与配基分子结合的化学基团或化学分子。理想状态下，除了配基分子外，功能层不与其他分子发生非特异性结合，并且与配基分子的特异结合是高效的。关于功能层详细描述参看实施例部分。

根据本发明的再一实例对生物分子、化学分子或药物分子进行定向操纵的方法包括以下步骤：

- a. 制备一种如上文所述的可单点选通的微电磁单元阵列芯片；
- b. 在上述芯片的表面形成一用于固定配基分子的薄层；
- c. 对待固定的配基分子进行磁性修饰或承载（load）；
- d. 通过控制选通微电磁单元阵列芯片的导线使指定的微电磁单元产生磁场，从而将经磁性修饰或承载的配基分子定向固定在固定配基分子薄层的指定位点上，形成亲和结合区域；
- e. 对靶样分子进行磁性修饰，使其与磁性微磁珠结合；
- f. 使连接有微磁珠的靶样分子溶液在与已结合了上述配基分子的微电磁单元阵列芯片相接触；
- g. 对微电磁单元阵列芯片上的所有单元进行交替选通，使指定的单元产生磁场，从而让经磁性修饰过的靶样分子定向地接近芯片指定单元上用于亲和结合的配基，以进行亲和结合反应；
- h. 使靶样分子与微磁珠分开，并除去微磁珠。

在上述方法中，所述的配基和靶样分子可以是生物分子、化学分子或药物分子。

本发明的方法可用于在药物筛选、生化反应控制、生化监测和临床诊断应用中所涉及的具有特定序列的 DNA 分子的杂交检测、抗体和抗原的亲和结合分析等。



下面结合附图对本发明中的可单点选通式电磁阵列芯片、电磁生物芯片和定向操纵分子的方法进行详细说明：

图 1 是一个可单点选通的微电磁单元阵列芯片的结构原理图。

图 2 显示在可单点选通的微电磁单元阵列芯片上，磁微粒正被吸引到一个通电的电磁单元上去。

图 3 是一个可单点选通式微电磁单元生物芯片的结构原理图。

图 4 是一个微电磁芯片的结构原理图，它含有分布在行列阵列上的可以单点选通的微电磁单元。

图 5 是图 4 芯片的横截面原理图。

图 6 所示是为了选通上述微电磁单元（使磁芯磁化）而外加的电流方向的示意图。

图 7 所示为用来形成环绕铁芯的微型线圈的第一组导线示意图。

图 8 所示为用来形成环绕铁芯的微型线圈的第二组导线示意图。

图 9 所示为用来形成环绕铁芯的微型线圈的第三组导线示意图。

图 10(A)是通过电开关对每一个微电磁单元进行单独选通的原理图。每个单元是通过两个串联的电开关与电源及地线相连接的。这两个电开关的通断是通过施加在行列导线上的电信号来控制的。

图 10(B)所示电子开关可以是一个双极晶体管。

图 10(C)所示电子开关可以是一个金属氧化物半导体场效应管（MOSFET）。

图 11 是一个可以单点选通的电磁生物芯片的结构示意图。

图 12 是当前所发明的生物芯片在安装上一个流体池和一个用于光学检测的窗口后的结构示意图。

图 13 简要表示了通过可切割化学连接臂对配基或靶样分子进行磁修饰。

图 14 为用磁分配器对包含配基分子和磁珠的冷冻微粒进行拾取的示意图。

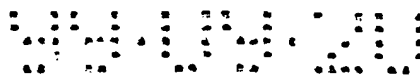
图 15 为将图 14 中的冷冻微粒释放到本发明中的生物芯片表面的示意图。

图 16 表示将图 14 中包含配基分子和磁珠的冷冻微粒融化。

图 17 表示将图 16 中的磁珠与配基分子分离。

图 18 表示经过磁性修饰的靶样分子在所发明生物芯片表面作随机运动。

图 19 示意按一定方式流过电磁芯片上多根导线以激励一组微电磁单元（即



使一组磁芯磁化) 的电流流动方式示意图。

图 20 表示流过电磁芯片导线的另一种不同的电流模式。该电流流动方式可以激励图 19 所示的电流流动方式所不能激励的微电磁单元。

图 21 表示将经过磁性修饰后的靶样分子固定在电磁芯片表面。

图 22 为靶样分子与本发明中生物芯片表面的配基发生反应后将磁性微粒从靶样分子上切除的原理示意图。

下面的描述可以使任何熟悉该领域的人利用本发明，并且以发明者所设想的推荐方案来实现本发明。由于本发明中所涉及的各种基本原理是针对制作一种可对各种分子和微粒进行操纵以完成各种专门反应的微电磁器件而设定的，因此，对于从事该领域研究的人员来说在具体步骤上做各种改进是显然易行的。

图 1 为本发明中电磁芯片 10 的简图。芯片 10 包括多个微电磁单元 11，这些单元可制作在硅、玻璃、氧化硅、塑料、陶瓷或其他致密及非致密材料的基片 16 上。芯片 10 上的电磁单元 11 排列成 3×3 的阵列。当施加电流 15 时电磁单元 11 可以感应出磁场 \vec{B} 17，并能够通过多种手段进行有选择地激励。图 1 为 9 个微电磁单元中的 6 个受电流激励后在各单元附近产生磁场的示意图。注意磁场的方向取决于电流环流的方向。

在图 1 中，电磁单元 11 可以是由环行电导线（如图所示圆环 15）和这些电导线所环绕的一个与导电回路绝缘的中心 19 所构成的。环可以有多种几何形状，如圆环、螺旋线、正方形及方形螺旋形。正如熟悉微刻蚀和微加工的人员所知道的，这些具有不同宽度和厚度的导线可以用不同的光刻和加工方案在硅基上制备(可参见 Rai-Choudhury P 主编的 Handbook of Microlithography, Micromaching and Microfabrication, Volume 2: Micromaching and microfabrication. SPIE Optical Engineering Press, Bellingham, Washington, USA, 1997)。这些方案包含许多基本步骤，如制作光刻掩模板、沉积金属、沉积绝缘体、涂覆光刻胶、通过掩膜和显影剂在光刻胶上形成图案、金属或绝缘层成型。导线可以是金属材料如铝、金、银、锡、铜、铂、钯或非金属材料碳，半导体材料如掺磷硅，

或其他任何能导电的材料。为了传导高达几百毫安的电流，导线必须具有几千平方微米的横截面积。导线的厚度和宽度可以分别在 $0.1\sim 500\mu\text{m}$ 和 $1\sim 500\mu\text{m}$ 之间变化。对每个电磁单元，导线可以为单圈或多圈。如为多圈，有可能需要采用多层微加工方案来制备这些单元。

在本发明的一种芯片设计方案中，微电磁单元的选通是通过电开关将导电回路和电流源相连来实现的。导电回路中的电流通断情况可通过改变施加在电开关上的信号控制，从而使电磁单元或者接通或者关断。在另一种芯片设计方案中，微电磁单元的选通可以通过机械开关控制导电回路的电流通断来实现。在上述这两种形式中电磁单元都与开关连接，通过控制开关的“开”或者“关”便可实现电磁单元通/断选通状态的多种组合。

为了增加电流在导电线圈中感应的磁场强度，可以采用铁氧体材料或铁磁材料的磁芯。在这种情况下，每个电磁单元都包含了基片上的磁芯、环绕磁芯的单圈或多圈导线、从电流源向导线施加电流的装置。因此，在图 1 中电磁单元 11 的中心区 19 可以由铁氧体材料或铁磁材料制成，并使其与电流回路 15 进行电绝缘。在此领域人们所熟知的各种方法都可以用来在基片上沉积铁氧体材料或铁磁材料(举例见 Ahn and Allen 的文章, "A new toroidal-meander type integrated inductor with a multilevel meander magnetic core", IEEE Transactions on Magnetism 30: 73-79, 1994)。

图 2 为将磁珠 21 引导向一个正在工作的电磁单元的示意图。在施加电流 15 时，该单元附近会产生感应磁场 \vec{B} 17，该磁场对微粒产生磁力作用。如公式 3 所示，磁力极大地依赖于磁场 \vec{B} (及场强 \vec{H}) 的分布。通过有选择地选通电磁单元便可控制和改变磁场的分布。例如，通过某一适当方向的电流同步激励四个相邻的电磁单元便可产生一个四极子磁场。通过改变施加在微电磁单元上的电流幅值和方向可以进一步改变磁场的分布。磁场的改变进而影响对磁珠产生的磁力大小，影响微粒的位置、速度和其他动力学参数。例如，公式(2)和(3)所示，通过增加磁场强度和磁力可使微粒的速度增加。

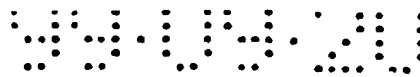


图 3 所示的电磁生物芯片除了位于芯片表面的功能层 42 外其他均与图 1 所示的芯片相同。该功能层用于固定配基分子，它可以为亲水单分子层或疏水单分子层、亲水或疏水薄膜、亲水或疏水凝胶层、聚合物层、非致密或致密材料和/或者这些材料的组合。分子单层是指单分子层(如 Langmuir-Blodgett 膜)。为固定核酸配基，可以使用在 Southern 印迹法和 Northern 印迹法中所用的结合材料如硝化纤维素或尼龙。蛋白和多肽可以通过各种物理或化学手段来加以固定化(例如疏水)。例如，为了固化蛋白或多肽配基分子可以将特定的受体如抗体或外源凝集素加到功能层 42 上。根据需要固化的配基及在生物芯片上所要进行的反应和分析，可以将不同的分子加到功能层 42 上，以达到固定化配基的目的。这些为固定配基分子而引入到功能层 42 上的分子称为功能团。功能团可以是(但不限于)乙醛、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、抗体、受体及外源凝集素。这些功能团还包括通过对芯片表面进行化学修饰而形成的化学基团或分子位点。图 3 所示电磁生物芯片 10 的使用方法将在后面具体描述。

图 4 为根据前面所述本发明的一种设计方案给出的微电磁生物芯片 10 的简要示意图。通过导体 14 连接点 12 与电磁单元阵列进行电传导。图 5 给出了详细的单个电磁单元的横截面示意图。虽然在很多中基片上都可以制作出类似的微电磁芯片，但图示方案中所示意的基片是表面抛光的硅基片 16。下面我们详细地描述图 4 中电磁生物芯片 10 的制作过程。这些过程仅供示意之用。熟知微加工的人可以很容易地修改这些步骤或过程，改进与图 4 所示具有相同结构的生物芯片的部分加工方法。导电区域通过表面扩散(掺杂)磷来产生一个掺杂浓度为 $2 \cdot 10^{20} \Omega/\square$ 的电阻。二氧化硅绝缘层具有 $1000-8000 \text{ \AA}$ 的厚度，并通过下面所描述的热分解方法产生。

根据对微电磁单元阵列芯片的尺寸和阵列密度的要求，通过掺磷在基片 16 上光刻形成平行导线 18。调节磷扩散的表面密度使导线 18 的方块电阻小于或等于 $10 \Omega/\square$ 。因为导线 18 在基片 16 中形成，它们没有起伏也不会高出基片 16 的表面。



在形成第一层导线 18 后, 将芯片放在高温烘箱中(如 1000°C), 在基片 16 的表面生长一层厚为 $2000\text{--}4000\text{ \AA}$ 的二氧化硅绝缘层。于是在基片 16 上形成第一层绝缘层 20 来覆盖第一层导线 18。

应用光刻的方法, 在第一层导线之间指定的区域刻蚀出用于电镀的小孔。例如, 深为 $10\mu\text{m}$ 的电镀小坑阵列 22 是通过在硅基片 16 表面加 KOH 溶液 (30%w/w) 腐蚀而成。每个电镀小坑 22 的横截面为梯形, 并且较小的平行边靠近基片 16 的下表面。另一层厚为 5000 \AA 的二氧化硅 24 沉积在电镀小坑 22 的表面, 而且通过光刻将电镀小坑 22 底部的一层二氧化硅去除。

在小孔 22 中填充铁磁材料以形成磁芯。先将基片 16 放在 NiSO_4 (200-400g/l) 溶液中, 在通氮气的情况下升温到 $400\text{--}600^{\circ}\text{C}$ 加热 30 分钟, 以便在电镀坑 22 的底部形成一个厚为 $1\mu\text{m}$ 的镍种子层。

小坑 22 中的磁芯 26 可以按下面的步骤和条件通过电镀形成: (1) $20\text{--}40^{\circ}\text{C}$ 下放在 Fe/FeCl_2 溶液(比率 200:500g/l)中; (2) $30\text{--}60^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{FeNi}/\text{NiSO}_4$ 溶液 (200:400g/l) 中; (3) $30\text{--}60^{\circ}\text{C}$ 下在 FeCl_2 溶液 (10-60g/l) 中。这样, 在基片 16 上形成磁芯 26 的阵列, 其中磁芯 26 的表面比第一层二氧化硅绝缘层 20 的表面要高。根据其他条件和步骤电镀获得成分结构不同的磁芯 26。例如, 为获得镍 (81%)-铁 (19%) 玻莫合金, 电镀溶液可以包含下列组分: $\text{NiSO}_4\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (200g/l), $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (8g/l), $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5g/l), H_3BO_3 (25g/l) 及 Saccharin (3g/l)。在 $\sim 5\text{ mA}/\text{cm}^2$ 的电流密度条件下可获得 $\sim 0.3\mu\text{m}/\text{min}$ 的电镀速度。其他有关电镀条件的细节可以从许多参考文献中找到 (例如, Romankiw and O' Sullivan, "Plating techniques" in Handbook of Microlithography, Micromaching and Microfabrication, Volume 2: Micromaching and Microfabrication, Editor: Rai-Choudhury P., SPIE Optical Engineering Press, Bellingham, Washington, USA, 1997)。

形成磁芯阵列 26 后, 一层厚度约为 5000 \AA 的 Si_3N_4 绝缘层 28 在 $200\text{--}300^{\circ}\text{C}$ 的温度下被沉积到磁芯 26 和第一绝缘层 20 上。接下来是将厚度约为 $1.2\mu\text{m}$ 的



导电铝层溅射到 Si_3N_4 绝缘层 28 的表面上。通过对铝进行光刻和湿法刻蚀在磁芯 26 之间形成与第一层导线 18 垂直的第二层导线 30。这样便形成了一个由磁芯阵列和二维导线网所构成的微电磁单元阵列。铝导线 30 的表面较磁芯 26 的表面可能持平或略高。

最后，第二个厚度约为 4000\AA 的 Si_3N_4 绝缘层 32 在 300°C 下被沉积在铝导线 30 的表面。然后，通过干法刻蚀将第一层导线 18 和第二导线层 30 末端的绝缘材料除掉，使得导线的末端通过导体 14 连到焊线点 12 上，从而使芯片上的导线与外部电路相连。

微电磁单元阵列的导电通道 18 和 30 是通过直流电源供电的。微电磁单元阵列中的每个单元都可以通过有选择地给不同的导电通路 18 和 30 通电而加以控制。如图 6 所示，通过选择磁芯 26 周围的通道 18 和 30 中的电流的方向使得绕磁芯 26 形成环形电流，会在该单元附近产生一磁场，也就是说，为了磁化任一系列上的某一个磁芯，在该列左、右侧的导电通道 18 必须被选中并让这两个通道中通以方向相反的电流。当然，该电流将会在一定程度上磁化该列中所有的磁芯。不过，该列上任一预定的单元同时也是某一行上的一个单元。当电流在该行两侧的导电通路 30 中流过时，该行上的所有组成单元都会有一定程度的磁化。但如图 6 所示对于被选中的单元而言，将会在其四周的导电通路中有电流流动形成一环路。这样在被选单元处所产生的磁场强度将是那些未被选中单元的两倍。

在需要增强被选中单元的磁场强度时，可以制作多“匝”导电通道（如微型线圈）以增加磁芯的环绕电流。通过用制作通道 18 和 30 类似的方法可以在绝缘层 32 上再制作一层或多层二维导电通道网，每一网层包含与 18 和 30 相似的相互绝缘的两层导电通道，而且它们的位置和通道 18, 30 分别对应。

被选中单元的磁场强度还可以通过微细加工技术制作环绕磁芯的微线圈加以提高。在电流一定的情况下，由磁芯所产生的磁力与微型线圈的匝数成正比。



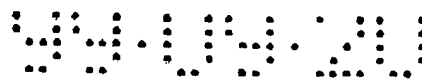
对于从事微细加工的人员来说，他们应该知道现有的方法中有许多微细加工技术均可被用来制作微型线圈。下述方法是本专利的示例描述，但制作方法并不只局限于这一种。微型线圈的制作方法与所述导电通道的制作方法类似，也是或者采用掺杂导电层或者采用金属导电层（如铝），其不同之处在于导电层之间是在垂直于芯片表面的方向通过接触孔而连接的。在制作第一层导电通道时，不是在磁芯 26 四周制作直线通道，而是如图 7 中所示将通道 34 制成几乎完全环绕磁芯 26 的导电通道。这层导电通道可以用象制作列导电通道 18 中所采用的磷扩散方法实现。随后，在这层导电通道之上再覆盖一层绝缘层 20。如图 8 所示，第二层导电通道 36 被沉积在绝缘层 20 上，它可以通过上述行导电通道 30 中所使用的溅射和刻蚀方法制作。在溅射之前，绝缘层 20 首先被刻蚀出一个垂直连接孔 35 以使微线圈通道 34 和 36 连通。连接点 35 要正好安排来让第一层微线圈导电通道 34 的尾部与第二层微线圈导电通道 36 的起点相对应。第二层微线圈通道 36 上同样覆盖一层绝缘层 20，重复用上述方法制作第三层导电通道 38，如图 9 所示。通道 38，34 被引出阵列和导体 14 和压焊点 12（未画）连接。关键之处在于每一导电通道层构成微线圈上的一个单匝，而每个微线圈均由一个起始的“列”层 34 和一个终止的“行”层 38 构成，其中环行导电通道 36 可以依需要而制作多层。注意每相邻导电层之间的间隙 40 都有轻微错位，这种错位安排是必要的，它用以保证连接孔 35 总是与下一导电层的尾端，上一导电层的首端相对应。同样，微线圈也能用最初制作列通道 18 的方法（掺杂）实现。这取决于所设计器件的要求。在硅中掺杂的方法之一是在绝缘层 20 上沉积一层多晶硅，然后用光刻引导掺杂的方式制作导电通道。在除了“行”层 38 以外的所有微线圈层制作完毕以后，用刻蚀的方法产生方坑 22，再用电镀的方法制作磁芯 26，最后制作“行”导电层 38 和绝缘覆盖层以完成结构制作。

微线圈的好处在于每个磁芯能产生比单匝线圈强得多的磁力（与微线圈的匝数成正比），特别是在一个单元被行列选通而磁化时，其他磁芯的磁化度会很弱或没有。



图 10 示出了用开关选通微电磁单元的原理，在图 10 (A) 中，每个单元 41 通过串联开关 37 和 39 连接在共同的电源 43 与共地 45 之间。开关 37 可以通过在行导线 30 上施加的电信号（电流或电压）加以控制。开关 39 可以通过在列导线 18 上施加电信号加以控制。当且仅当两串联开关打开时，单元 41 上有电流通过（即电流从电源 43 流出经过电磁单元 41 到地 45）。开关可以用图 10 (B) 中所示的双极三极管或图 10 (C) 中所示的金属氧化物半导体场效应管实现。因此通过加在双极晶体管基极或金属氧化物半导体场效应管栅极的电势使开关开或者关。单元 41 可以制成如图 10 (A) 和 (C) 所示的单圈方形线或如图 10 (B) 所示的多圈方形螺线。这些三极管能用与上述制作电磁阵列相似的方法制成，而且能与导电通道集成在同一衬底上。在最终构成中，电源 43 和地 45 可能会分布在两个分开的导电层上，且被分别接到直流电源的两个输出端上。流过磁芯周围的电流大小为电源电压除以电路中的总电阻（包括接通的开关电阻和导电回路的电阻）。在上面的例子中衬底材料为硅，但是其他材料，如玻璃、硅化物、陶瓷甚至塑料都可以被用作衬底。衬底也可以是致密或非致密的物质。同样，制作绝缘层 20、28 和 32 的材料也不限于上述所列举的，这里，它们还可以是塑料、玻璃、光刻胶、橡胶、陶瓷等。导电层可以是铝、金、锡、铜、钛、铂、碳、半导体或它们的复合物。类似地微线圈和导电通道的其他构造也是可行的。上述通过电镀制作磁芯的方法也仅仅是一个例子。磁芯可以通过电子束蒸发、离子溅射或其他微细加工中的沉积方法加以制作。具体地说，磁芯可以通过电子束蒸发，离子溅射或其他方法将一系列的铁氧体材料或电磁材料通过沉积的方式制成。本发明包括在衬底上制作的各种可单点选通式微电磁单元。运用此种芯片，生物分子化学试剂和药物分子都可在磁场作用下加以调动控制。

在微电磁阵列芯片制作完成后，绝缘层 32 的表面可以用化学方法加以修饰或覆盖一层薄膜。这层膜在此被称为功能层 42，它是被用来固定配基分子的。如图 11 所示，功能层 42 可以是亲水或疏水的单分子层，亲水或疏水的膜，亲水或疏水的凝胶层，多聚分子层或者是这些材料的复合物，如与图 3 相关部分所描述的那样。功能层 42 也可由致密或非致密物质构成。在功能层 42 中可引



入特定的分子如抗体以来达到固定化配基分子的目的，这最终取决于芯片表面所要固定的特定配基和所要作的分析或反应。这些嵌入功能层中为固定化配基分子的分子被称为功能团。为固定核酸所使用的配基固化材料硝化纤维或尼龙，可以是在 Southern 印记转移和 Northern 印记转移中所用的材料如多聚赖氨酸、琼脂糖胶、水凝胶、聚丙烯酰胺凝胶等制作的功能层。为了固定蛋白和多肽，可以将抗体其他蛋白分子嵌入功能层 42 中以用做功能团。

形成功能层后，被磁性修饰或承载（见下面解释）的配基分子 44 可以通过与提供的不同功能团结合而被固定在功能层 42 上。图 11 描述了一种直接的结合反应如抗体和抗原的结合，但是，固定化反应并不仅局限于这种反应。利用电磁单元产生的磁场可以精确地控制配基分子在功能层 42 上的固定化位置，即在大多数情况下如果单个电磁单元 26 被磁化，那么配基分子将会立即被固定于该单元上方的功能层上。众所周知，电磁场的极性由该电磁单元周围环绕的电流方向决定。依据不同的电流方向（顺时针或逆时针）电磁单元可以被极化成不同的极性。因此，当两个相邻的电磁单元被感应成相同的或相反的极性时，由两个电磁单元所产生的磁场叠加所形成的总磁场将决定作用于经磁性修饰过的配基分子上的磁力大小并确定其被固定化的位置。并且若按一定的时序选通各电磁单元，可以调整芯片上的磁场分布和改变作用于磁性修饰分子上的磁力大小。在芯片 10 表面构建一个流体池 46 以用于容纳亲合配基分子、试剂以及反应物，同时也可以进行液体的运输。图 12 是装有流体池的生物芯片的一个示例。流体池 46 可以是塑料或其他材料制作。进样口和出样口 48 为液体的流动提供通道。用硅胶或其他材料在流体池 46 的顶部密封上一块石英盖片 50（也可以使用玻璃等其他可透光的材料；石英是很好的用于紫外检测的材料）。盖片是为了便于利用光检测方法检测装置内部的配基和反应产物。如果采用非光学检测方法，流体池顶部 50 就没有必要使用透光材料。

至此我们完成了本发明可单点选通式微电磁单元生物芯片的结构描述。对结构的部分修改以及单个磁芯的加工工艺变化并未脱离本专利所覆盖的范围。



图 13 到 21 示出了根据本发明，使用图 4 所示的电磁生物芯片可以操纵化学、生物、药物以及其他类型的分子。这些方法包括以下步骤：

- a. 构造一个可以单独选通的微电磁阵列芯片 10，如图 4 所示。
- b. 在芯片表面形成功能层 42。这层功能层用于配基分子的固定化。

如上所述，这层功能层 42 可以通过对绝缘层 32 的表面进行直接的化学修饰而形成，或是涂附一层聚合物而形成，也可以通过引入亲合分子或活性反应基团而形成。这层功能层可以是亲水或疏水的单分子层、亲水或疏水的膜、功能性亲水或疏水胶、聚合物层、致密或非致密层或者是这些材料的复合物。

- c. 对配基分子进行磁性修饰或承载并将其固定在功能层 42 上。
- d. 通过控制单个导线 18 和 30 中的电流在所需的微电磁单元上产生磁场，经磁性修饰或承载的配基分子将被牵引并固定于功能层 42 上所指定的位置，从而在芯片上形成进行不同分析所需的亲合结合区域。

通过施加磁场可以借助不同的方法用于定向地操纵和固定配基分子。例如，配基分子 44 可以通过一个可切割连接臂 54 与顺磁性磁珠 56 相连。这样，通过电磁生物芯片产生的磁场就可以对配基分子进行定向运输、定向操纵和定点释放。顺磁性微磁珠 56 的尺寸从小于 100 纳米到大于 100 微米均可。它们可以利用现有的技术制造，也可从诸如 Dynal 和 Seradyn 这样的公司购买。可切割连接臂 54 可以是光切、热切、酶切或特殊化学反应切割。可切割连接臂 54 和顺磁性磁珠 56 可以是共价连接，或者通过可切割连接臂 54 的末端官能团 52 和磁珠 56 的受体官能团之间的亲合结合来连接。

下面是完全的组装举例：

配基（44）—可切割连接臂（54）—生物素（52）—链球菌蛋白（58）—顺磁性微磁珠（56）

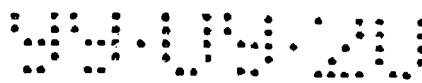
这里，可切割连接臂和顺磁性微磁珠间的连接靠得是生物素与链球菌蛋白之间的结合来实现的。这样的分子组装能作为对任何配基分子进行顺磁性微磁



珠修饰的常规方法，此方法使用下面步骤：首先，用目前成熟的方法让链球菌蛋白与顺磁性微磁珠的表面结合（一般说来，顺磁性微磁珠表面有一层带有羧基或氨基的基团）。可替代的方案是直接从厂家购买表面覆盖有链球菌蛋白的顺磁性微磁珠。接着，制备“可切割连接臂生物素”分子复合物。这两个步骤可用于任意类型配基分子的磁性修饰。然后，特定的配基分子与可切割连接臂结合，如通过共价键的方法。最后，将覆盖有链球菌蛋白的顺磁性磁珠与“配基 可切割连接臂 生物素”分子复合体混合培养，促使生物素-链球菌蛋白结合反应的发生。这样整个分子间的装配体就完成了。

在配基分子固定化中，通电的磁性单元产生的磁场在顺磁性微磁珠 56 上施加磁场力，它将使整个分子装配体与通电磁性单元上方的生物芯片表面接触。然后，可切割连接臂被切割，这样在磁性单元断电后微磁珠 56 就能被清除。清除方法可以是利用流体冲洗或外部施加的磁场力来完成，最后留下固定在功能层 42 上的配基分子。

另一种磁性承载配基的方法是：将顺磁性微磁珠和包含配基的溶液混合，再迅速冷却以形成包含配基和顺磁性微磁珠的固体微粒 60（通常直径小于 1 毫米）。用不同的样品制备的固体微粒可以保存在冷柜中以备后续使用。使用装配有特殊设计的磁性微粒分配头 62 的三维高精度机械手，便可将这样的固体微磁珠直接运输到芯片上的指定地点。在固体微磁珠被运输到芯片指定区域上方的预定位置后，通过控制指定微电磁单元的电流以使芯片上指定区域上的磁场强于分配头上的磁场，便可让微粒释放并且固定定位（图 14）。这样，就完成了将固体微磁珠 60 分发到芯片 10 的功能层的指定区域的操作（图 15）。固体微磁珠 60 融化后，配基分子就会随之被固定在指定的芯片区域上（图 16）。上面的步骤有下述附加优点：使用磁性分配头 62 可使配基分子间的交叉污染减到最小，这样每次运输后就不用清洗分配头了。配基分子在芯片表面的固定完成后，微磁珠 56 可以通过在芯片上方外加磁场力或液体清洗来将其从芯片上清除（图 17）。芯片上每一个微电磁单元上亲合结合区的特征尺寸在 $0.1\mu\text{m}$ 到 5mm （矩形为长和宽；圆形为直径）之间。结合区域的尺寸决定于每个磁芯 26 的尺寸和



是否有多个磁芯选通以及选通磁芯的数目。亲合结合区的确切尺寸也可以通过控制功能层 42 的形状来改变—例如，功能层 42 可以用光刻控制来形成（相反的是将整个芯片都覆盖）。

e. 靶样分子 62 的标记（例如，用荧光物 64）和与微磁珠 56 相连接。

为了用本发明中描述的单點選通式微电磁芯片来操纵靶样分子 62，需要对这些分子先进行磁性修饰。

有多种方法可以对靶样分子进行磁修饰。例如，靶样分子 62 可以通过可切割连接臂 54 连接上顺磁性磁珠 56，这样便可通过施加磁场操纵靶样分子并将其输运到目标区域。可切割连接臂 54 和顺磁性微磁珠 56 的连接可以通过可切割连接臂的末端功能基团 52 和顺磁性微磁珠 56 的功能基团或受体的共价键或亲合结合来实现。例如，连接可以是如下结构（图 18）：

靶样分子—可切割连接臂—生物素链 球菌蛋白—顺磁磁珠

这样的装配体可以通过上面形成“配基-顺磁性微磁珠”装配体的类似步骤来形成。

f. 将连接在顺磁性磁珠 56 的靶样分子 62 放置在流体池 46 中，再通过控制磁场使其与固定在生物芯片表面的配基分子 44 接触。

g. 在行/列单元阵列中，用图 19 和图 20 所示的电流流通方式来激励被选中的电磁单元可使微电磁单元所产生的磁场被交替接通和关断。在图 19 中有 25 个单元中的 13 个单元被激励而图 20 中则有剩下的 12 个单元被激励。这样，在每个微电磁单元上产生的磁场会吸引靶样分子 62 并且使它们移向指定的配基亲合结合区域。交替改变磁场的选通情况，每一个电磁单元便能将它附近的靶样分子从溶液中吸引过来达到富集的目的。这样，靶样分子 62 和配基分子 44 之间就可以进行结合和反应了（图 21）。

当把磁性修饰过的靶样分子 62 引入到的电磁生物芯片上进行分析时，靶样分子 62 的运动开始是随机扩散（图 18）。之后靶样分子定向移向微电磁单元的



操纵是通过如图 19 和图 20 所示交替打开和关闭每个单元的磁场所产生磁场力来实现的。根据特定的分析要求,也可以通过选择性的选通这些单元来将靶样分子 62 定向地移向一个或多个被选通的微电磁单元。在所选通的微电磁单元所产生的磁场影响下,磁修饰过的靶样分子 62 会迅速移向生物芯片表面,且与固定在指定单元区域上的配基靶样分子 44 发生亲合反应(或其他反应)(图 21)。

h. 最后一步,靶样分子 62 (或它们的反应产物)与微磁珠 56 分离,然后被清除。将靶样分子 62 与微磁珠 56 分离可以通过用光切割、酶切割、化学切割等方法来切割靶样分子 62 和微磁珠 56 之间的可切割连接臂 54 (图 22)。微磁珠 56 的清除是通过在芯片外部施加磁场力(该法不适用于使用了封闭式流体池 46 的情况)或通过流过池 46 的液体冲洗来实现。

上面的方法中,配基和靶样分子可以是任意类型的分子(例如生物学的、药物学的或任何其他化学分子)。本发明中所描述的方法可以用于通过杂交确定特定序列的 DNA 分子、抗体和抗原反应的结合分析及药物筛选等(例如药物分子或潜在的药用化合物与特定受体的结合)。举例说明,可将许多供选择的药用化合物当作配基分子并将其固定在功能层 42 的预定位置上。生物受体可以从细胞中分离或用基因工程的方法生产出来并作荧光标记。然后将受体置于功能层 42 上的特定地点使其与候选化合物结合。清洗后,任何区域上发光的候选化合物就是最有希望与生物受体作用的化合物。所以,本发明可以用于生化反应、生化检测和诊断检验。此外还可完成组装复杂大分子的特殊有机化学反应。

当上面描述的方法用于 DNA 杂交时,在步骤 h 后,非特异性杂交的 DNA 分子可用严格控制结合条件(如杂交缓冲液、温度等)来清除。最后留下与配基分子有高度亲和性的 DNA 分子,它们可以用荧光等方法去检测。

当上面描述的方法用于抗体-抗原反应时,紧接步骤 h,在经过严格度清洗后,非特异性结合的抗体或抗原将被清除,而特定结合的抗原或抗体分子则会留在亲和结合区。



当上面描述的方法用于生物分析时，分析结果的检测和定量分析可通过几种检测方法实现，例如光学信号（如光吸收检测或荧光检测）、化学发光或电化学发光检测、电化学检测和放射标记检测。光学检测可以通过检测激光诱导靶样分子携带的荧光物 64 所产生的荧光来实现。另一种光学检测的方法是用激光诱导探针上标记的荧光物或与靶样分子特异性连接的二级抗体上的荧光标记物发出荧光进行检测。荧光谐振能量转移也能用于检测配基 44 和靶样分子 62 的接近程度。关于荧光谐振能量转移的详细描述可以在 Ju 等人发表的文章“Florescence energy transfer dye-labeled primers for DNA sequencing and analysis”（Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 92: 4347-4351, 1995）中找到。下面是用本发明的方法控制 DNA 分子定向操纵的实际例子。

首先，根据本发明所描述的方法制作一个可单点选通式的微电磁阵列芯片。芯片的表面覆盖一层用于固定 DNA 探针的高分子聚合物。

将顺磁性微磁珠加入含有 DNA 探针的溶液中，然后迅速将混合物冷却形成冰冻固体微粒。通过装备有磁性分配头的高精度机器人可将微粒运输到生物芯片表面指定区域上（微电磁单元）。不同的探针固定在不同的区域。当然，每一个芯片所能具有的不同的探针数可以与芯片上微电磁单元的数量相同。选通生物芯片上的微电磁单元使其产生的磁场强于磁性分配头所产生的磁场，便可让含有探针的微粒释放到生物芯片上指定区域的功能层上。当固体微粒融化后，液体中的 DNA 探针就被固定在生物芯片的指定单元（区域）上。然后，通过施加在生物芯片表面的外部磁场可清除微磁珠，或通过流体将其清洗干净。这样就形成了生物芯片表面的亲合结合区域。

标记靶样 DNA 分子（例如，用荧光素或辐射探针标记）并将其连接到光可切割连接臂分子的末端。在连接臂的另一末端是生物素分子。链球菌蛋白分子被固定在磁性微磁珠的表面。这样，当含有靶样 DNA—连接臂—生物素复合物



的溶液与覆盖有链球菌蛋白的顺磁性微磁珠混合后靶样 DNA 分子便可通过生物素—链球菌蛋白的相互作用而被连接到磁性微磁珠上。

DNA 靶样分子—光可切割连接臂—生物素—链球菌蛋白—磁性微磁珠。

接着，将含有磁性修饰的靶样 DNA 分子的溶液引入生物芯片上的流体池中。微电磁单元的交替选通使得芯片上的每一个单元交替产生磁场。经顺磁性微磁珠修饰的靶样 DNA 分子便随之向固定在芯片表面上的探针 DNA 分子移动。由于所有的电磁单元都会被选通，所以靶样 DNA 分子便被引导去与所有的 DNA 探针接触。这样靶样 DNA 分子便能在预先选择的杂交条件下在亲合结合区域与探针分子进行杂交反应。

与靶样 DNA 分子杂交的任何探针都能通过荧光、发光或放射探测到，具体方式取决于在靶样分子上使用的标记物。用这种方法可以快速地对多个 DNA 探针对给定的 DNA 靶样分子做筛选，达到分析速度快，自动化程度高的要求。如果微磁珠干扰探测的话，则可将它们从靶样 DNA 分子上除去，例如在采用光可切割连接臂的情况下通过用 250nm-750nm 的光照射便可达到这种用光切割连接臂来分离 DNA 和磁珠的操作。随后自由的磁珠可通过外加的磁力或冲洗液将其从芯片上的反应区域除去。此外，还可以让芯片处于“热熔解离”温度以去除已杂交的靶样 DNA 并再次使用。

发明者相信上述例子示出了应用这项发明的优选方法。然而，所述的参数如尺寸、材料、几何形状、方法、实验规程、温度、浓度和时间不应认为是对本发明的限制。除已作权利要求的部分外，本领域的熟练技术人员可以在现在或以后了解的明显的替代物均属于本专利的覆盖范围。因此本权利要求应理解为包括上面专门描述的方案，以及那些可以明显地替代的方案。所描述的具体实施例仅仅是为了达到举例目的，而不应认为本发明就仅局限于此。因此，应当理解，在所附权利要求的范围内，除在本处特别所做描述的情形之外，本发明照样适用。

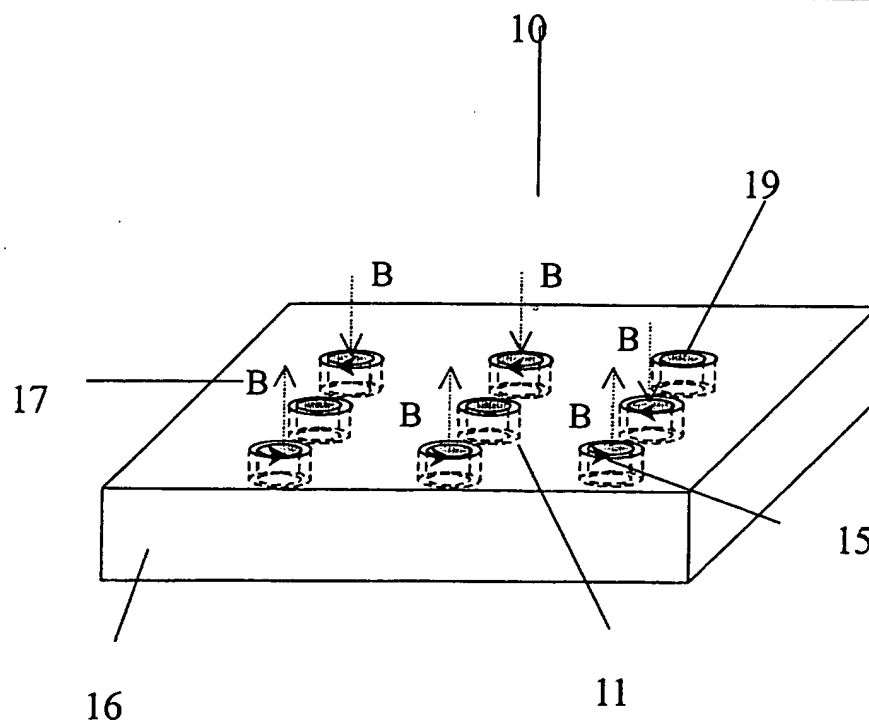


图 1

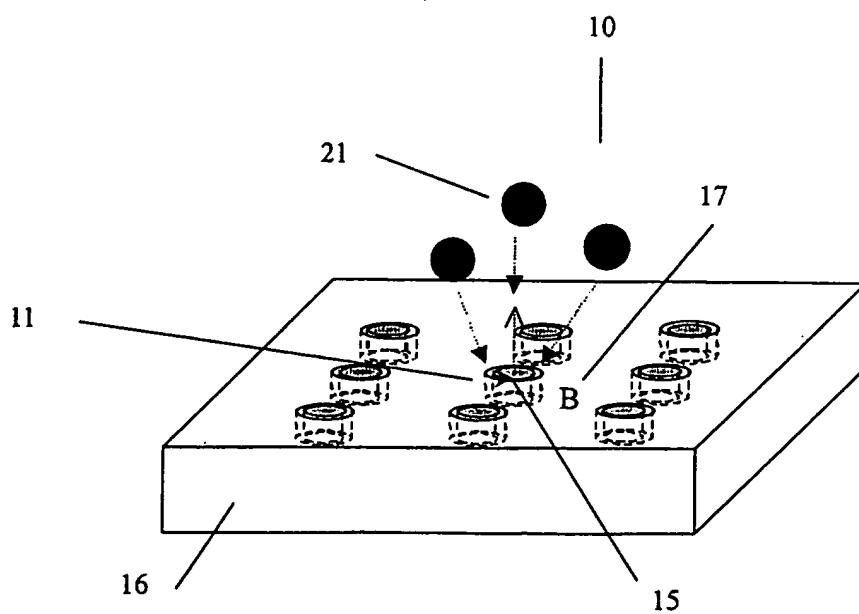


图 2

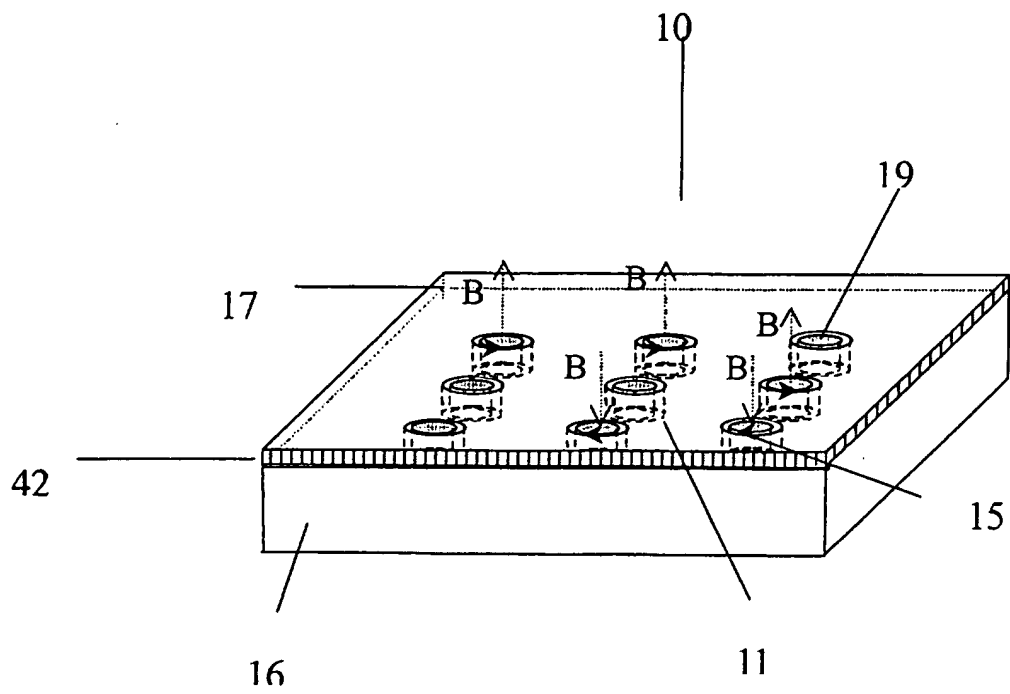


图 3

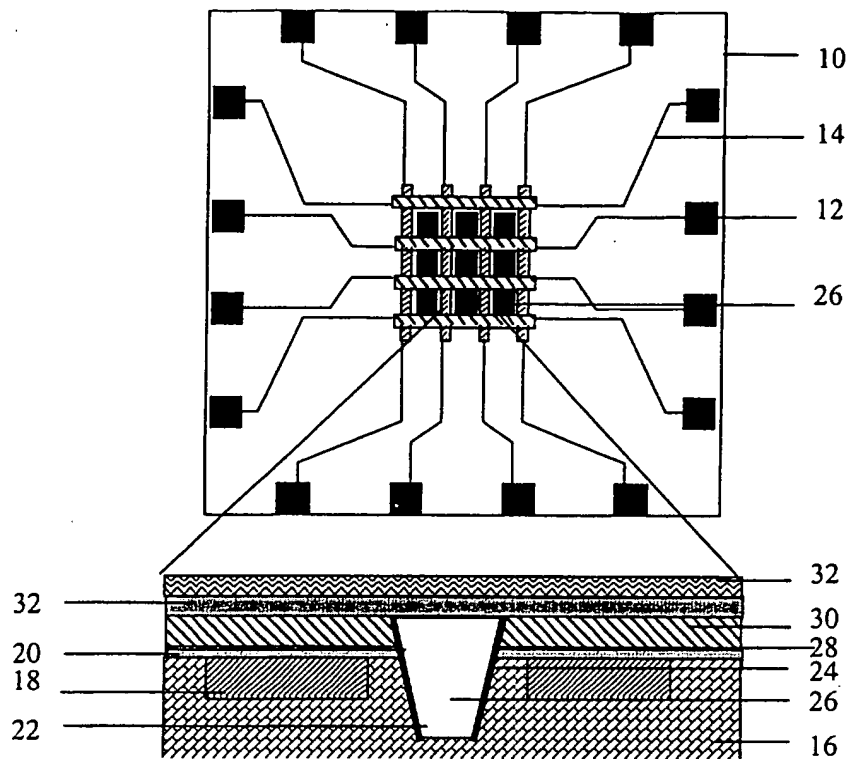


图 4

图 5

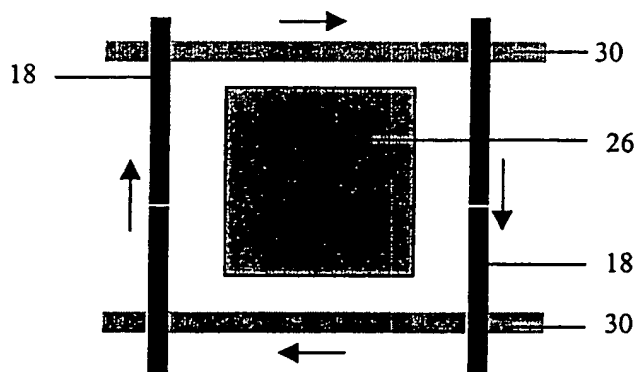


图 6

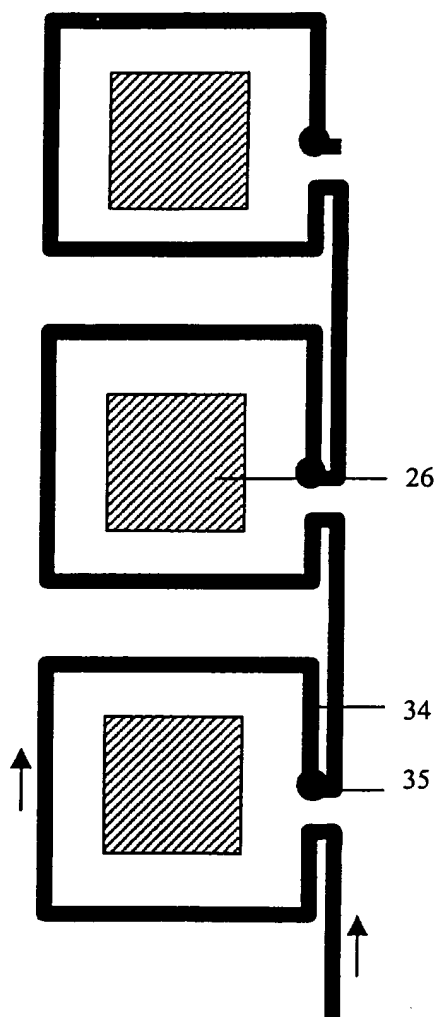


图 7

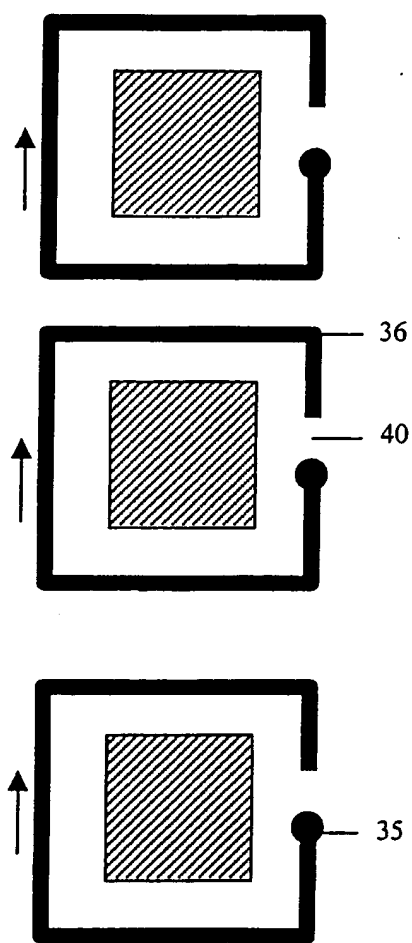


图 8

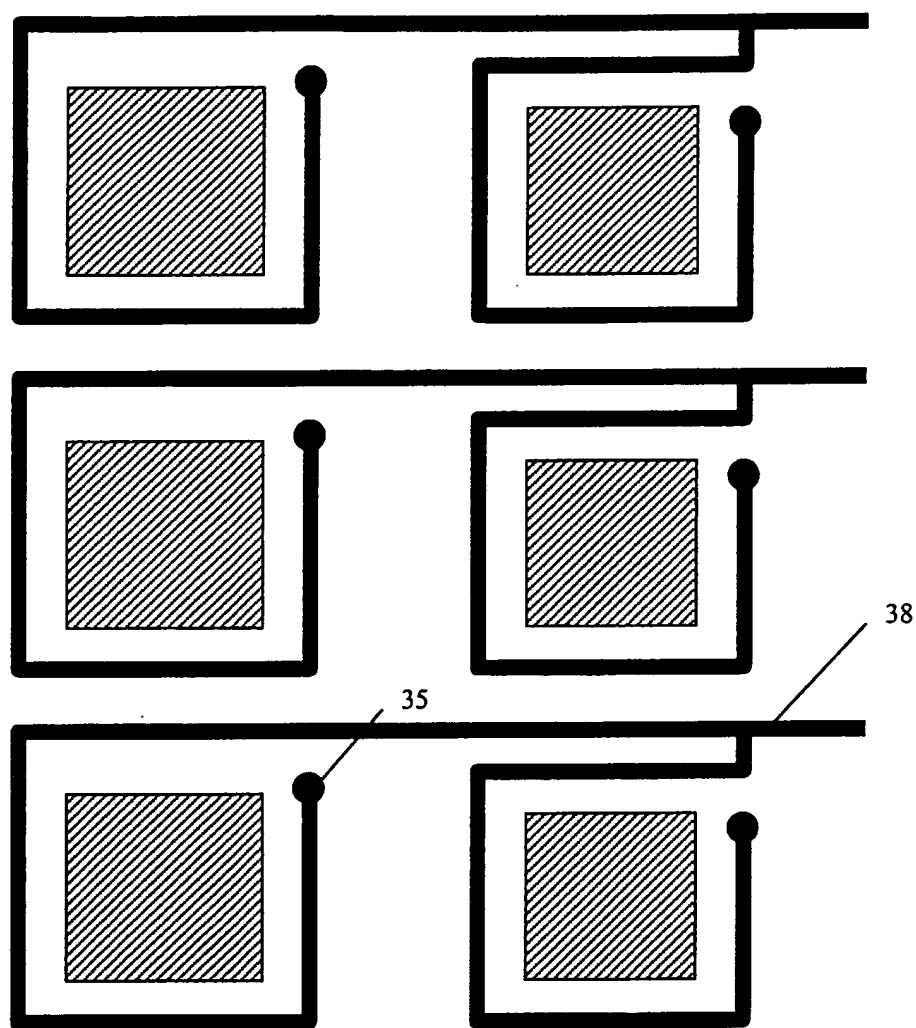


图 9

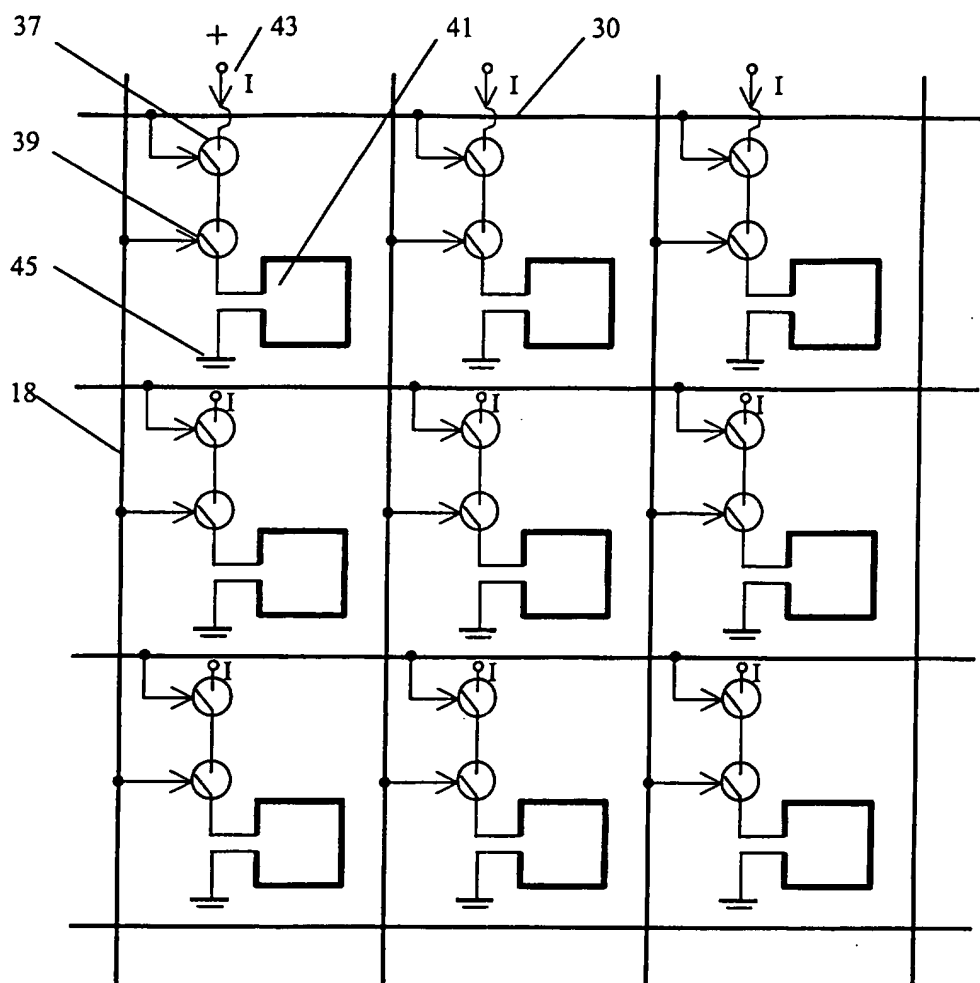


图 10 (A)

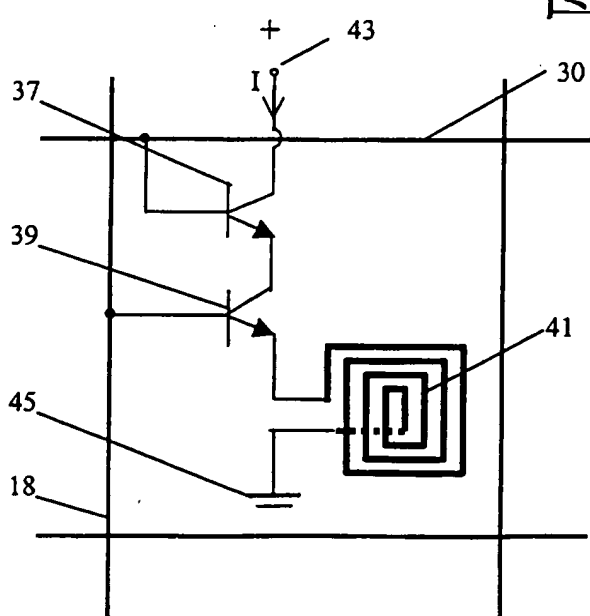


图 10 (B)

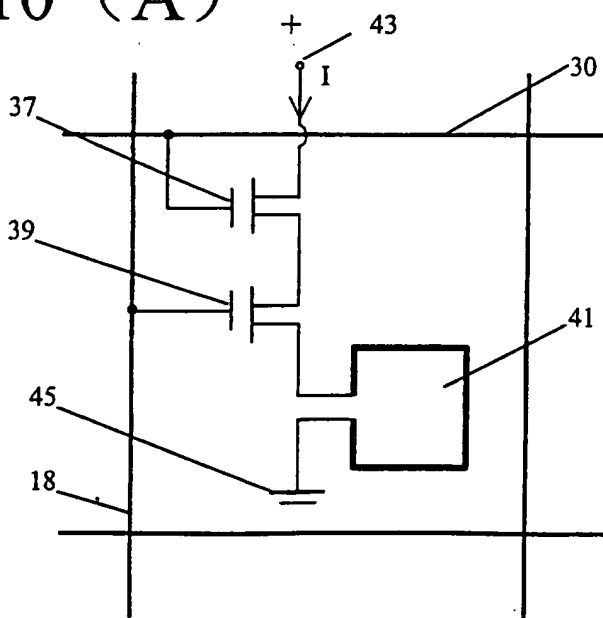


图 10 (C)

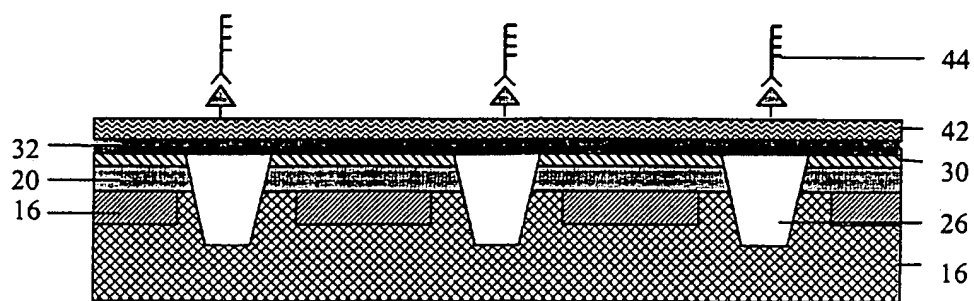


图 11

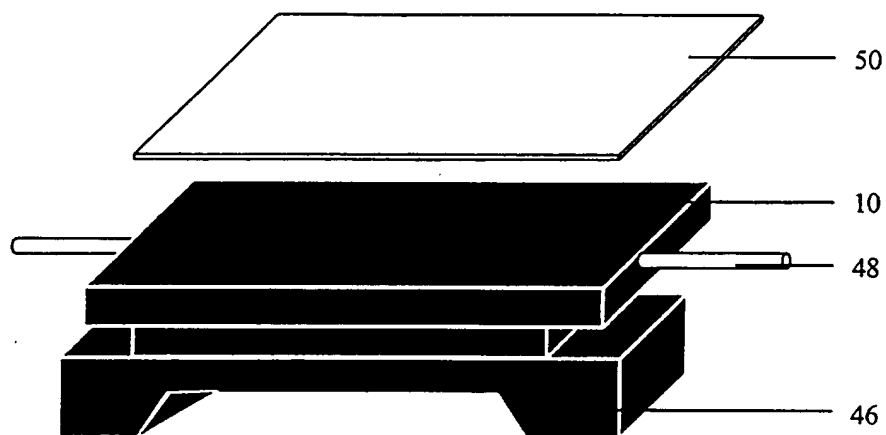


图 12

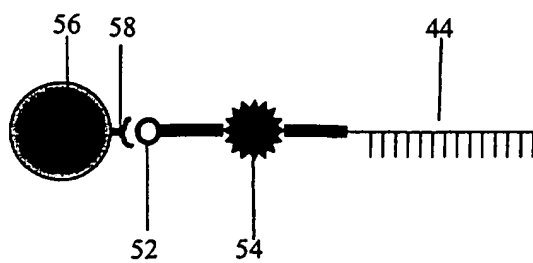


图 13

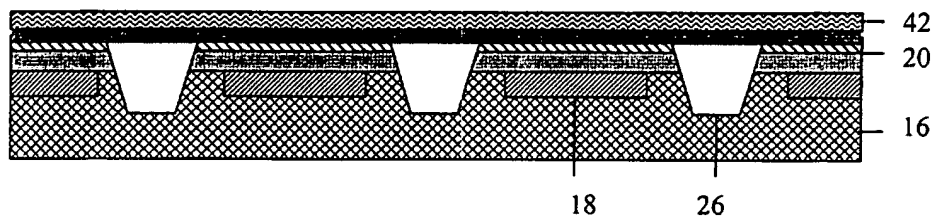
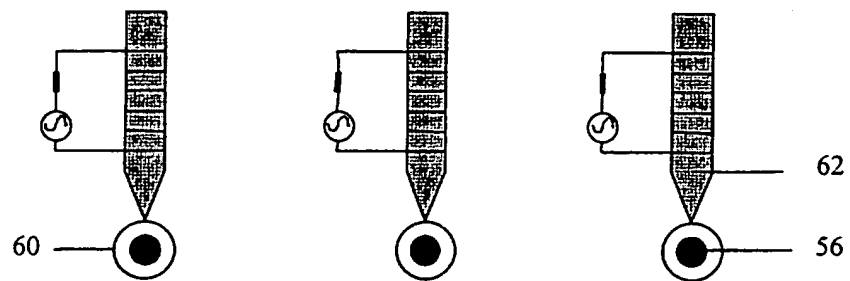


图 14

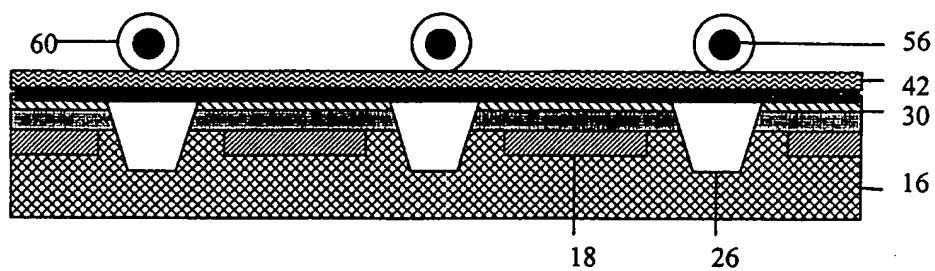
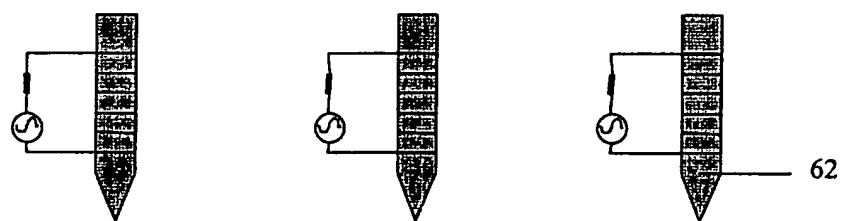


图 15

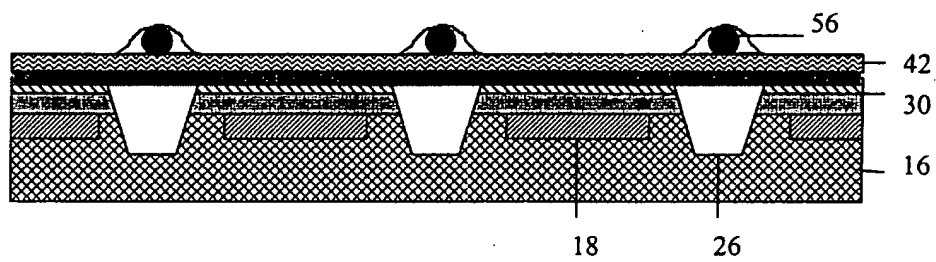


图 16

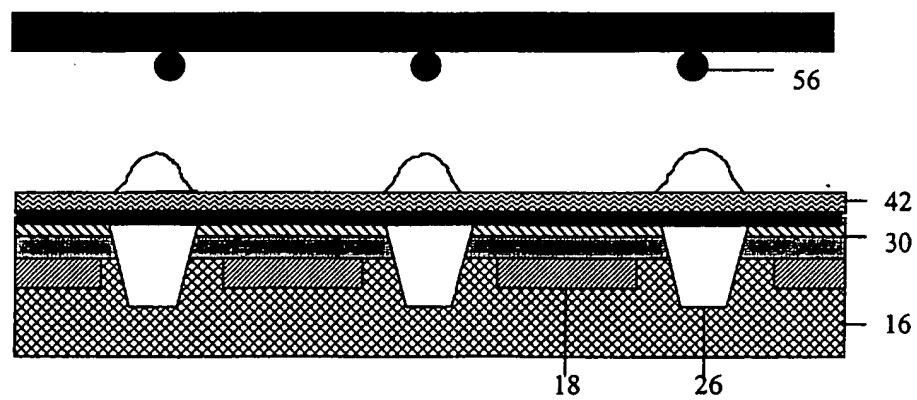


图 17

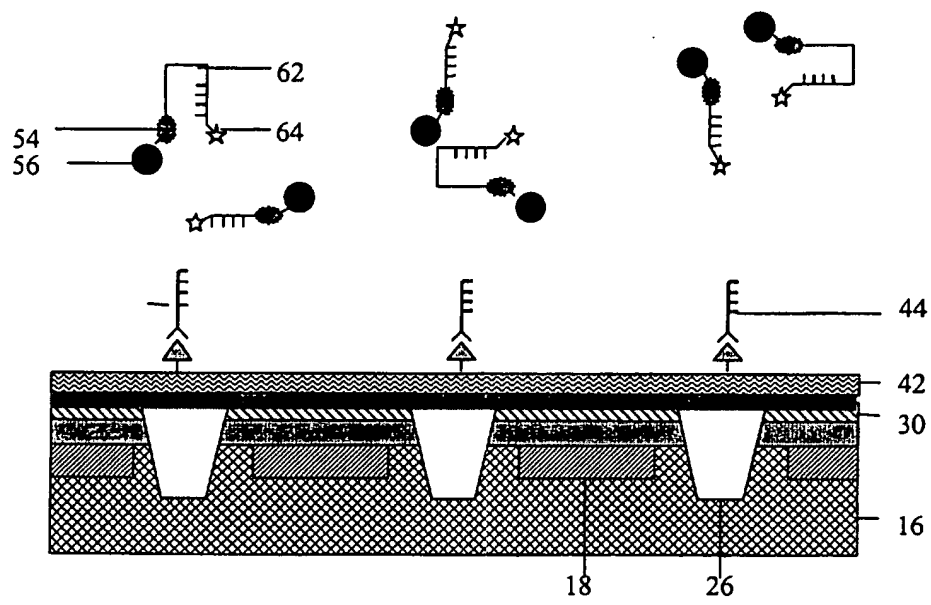


图 18

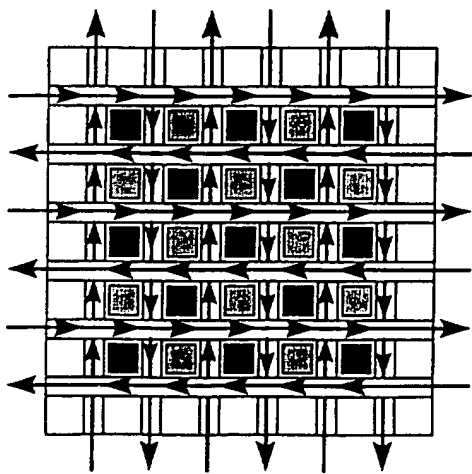


图 19

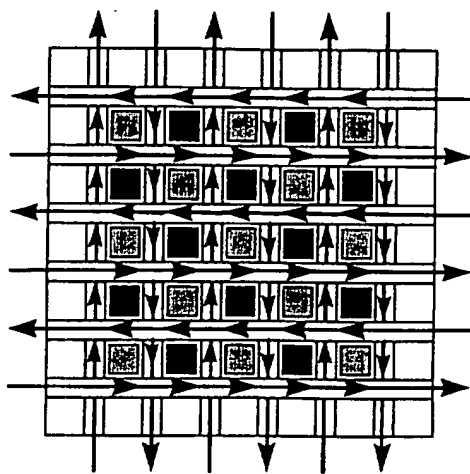


图 20

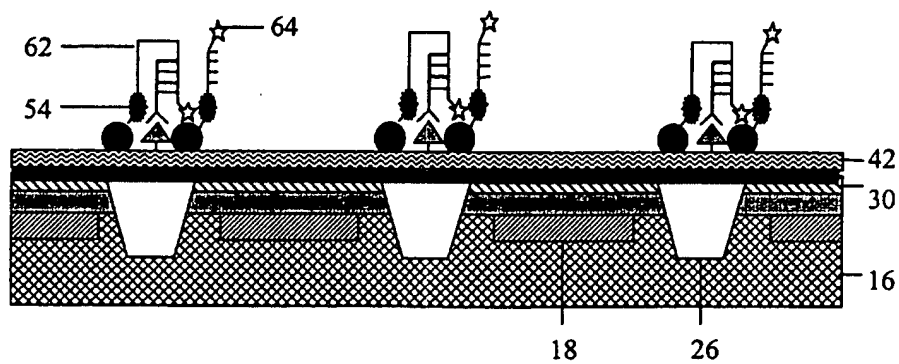


图 21

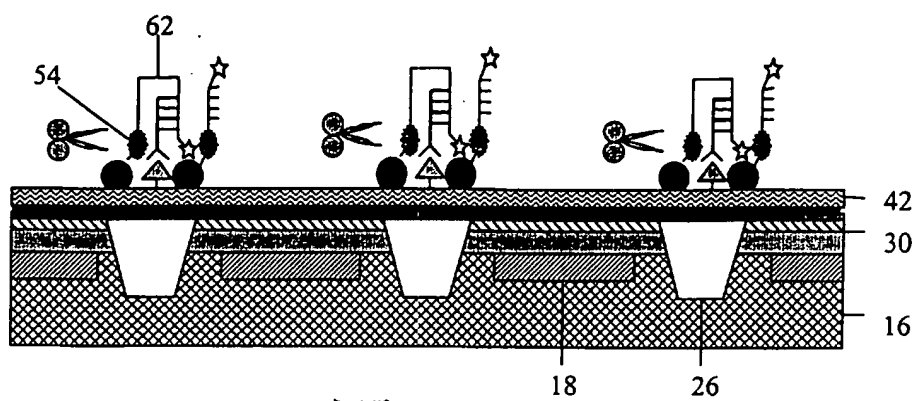


图 22

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.